

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59-172486

⑪ Int. Cl.³
C 07 D 405/14
A 61 K 31/41
31/415
31/42
31/425
31/495
31/505

識別記号
ADZ

庁内整理番号
7431-4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)9月29日

発明の数 8
審査請求 未請求

※

(全 77 頁)

⑭ [[4-[4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)フェノキシメチル]-1,3-ジオキソラン-2-イル]-メチル]-1H-イミダゾール及び1H-1,2,4-トリアゾール

⑯ 特 願 昭59-32768

⑰ 出 願 昭59(1984)2月24日

優先権主張 ⑱ 1983年2月28日 ⑲ 米国(US)
⑳ 470405

⑳ 発 明 者 ジャン・ヘーレス
ベルギー国ビー-2350-フォセラル・レームスクイレン18
㉑ 出 願 人 ジャンセン・ファーマシューチカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ
ベルギー国ビー-2340-ビールセ・トウルンホウトセバーン30
㉒ 代 理 人 弁理士 小田島平吉
最終頁に続く

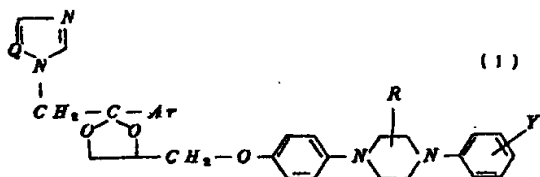
明 細 書

1 発明の名称

[[4-[4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)フェノキシメチル]-1,3-ジオキソラン-2-イル]-メチル]-1H-イミダゾール及び1H-1,2,4-トリアゾール

2 特許請求の範囲

1 式

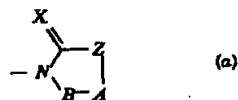


式中、Qは-N=または-CH=であり；
Arはフェニルまたは置換されたフェニルであり、該置換されたフェニルはハロ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、

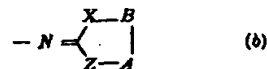
アミノ及びトリフルオロメチルからなる群より各々独立に選んだ1-3個の置換基を有し；

Rは水素または低級アルキルであり；

Yは式



を有する基または式



を有する基であり；ここに

ZはOまたはNR¹であり；

該R¹は水素；低級アルケニル；低級アルキニル；Ar；シクロアルキル；随時Ar、低級アルキルオキシ及びシクロアルキルからなる群より選んだ一員で置換

されていてもよい低級アルキル；随時低級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ、フェニル、カルボキシル及び低級アルキルカルボニルからなる群より選んだ2個までの置換基で置換されていてもよいビリミジンであり；

XはO、Sまたは NR^2 であり；

該 R^2 は水素または低級アルキルであり；

Aは随時低級アルキル及びArからなる群より選んだ2個までの基で置換されていてもよい $C=O$ 、 NR^2 またはメチレンであり；

該 R^2 は水素もしくは低級アルキルであるか、または R^1 及び R^2 は一緒になつて低級アルカンジイル基を形成し；

条件として、Aが NR^2 である場合、Zは

の2個の基を形成することができ；ここに該基(d)における1個の水素及び該基(e)、(d)または(f)における2個までの水素は低級アルキル基で置換されていてもよい；

条件として、 $-A-B-$ が式(g)の基である場合、該基はその窒素原子によつて連結され、そしてZはO以外のものであるものとする、

を有する化合物、その製剤上許容し得る酸付加塩またはその立体化学的異性体。

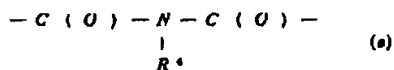
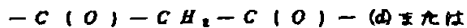
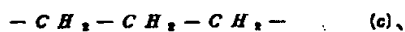
2 Yが式(a)または(b)の基であり、ここにX、Z、A及びBは特許請求の範囲第1項記載の通りである、条件として、Yが式(b)の基を有する場合、A及びBは一緒になつて式(f)または(g)の基を形成せぬものとする、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3 該化合物をシス-1-ブチル-3-[4-

酸基以外のものであるものとする；そして

Bは随時低級アルキル及び低級アルキルオキシからなる群より選んだ2個までの基で置換されていてもよい $C=O$ またはメチレンであるか；或いは

A及びBは一緒になつて式



の2個の基を形成し；ここに

R^4 は水素または低級アルキルであり；或いは

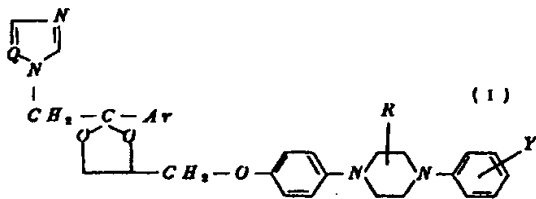
Yが式(b)の基である場合、A及びBは、一緒になつた際、また式



[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオンからなる群より選ぶ特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4 該化合物をシス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-プロピル-2-イミダゾリジノンからなる群より選ぶ特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5 不活性担体物質及び活性成分として式



式中、Qは-N=または-CH=であり；

Arはフェニルまたは置換されたフェニルであり、置換されたフェニルはハロ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、アミノ及びトリフルオロメチルからなる群より各々独立に選んだ1～8個の置換基を有し；

Rは水素または低級アルキルであり；

Yは式



XはO、SまたはNR²であり；

該R²は水素または低級アルキルであり；

Aは随時低級アルキル及びArからなる群より選んだ2個までの基で置換されていてよいC=O、NR²またはメチレンであり；

該R³は水素もしくは低級アルキルであるか、またはR¹及びR²は一緒になつて低級アルカンジイル基を形成し；条件として、AがNR²である場合、Zは酸素以外のものであるものとする；そして

Bは随時低級アルキル及び低級アルキルオキシからなる群より選んだ2個までの基で置換されていてよいC=Oまたはメチレンであるか；或いは

A及びBは一緒になつて式

を有する基または式

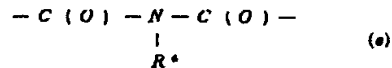
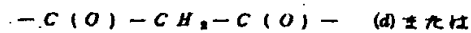
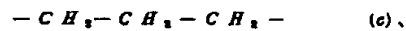


を有する基であり；ここに

ZはOまたはNR¹であり；

~~またはOまたはNR¹であり~~

該R¹は水素；低級アルケニル；低級アルキニル；Ar；シクロアルキル；随時Ar、低級アルキルオキシ及びシクロアルキルからなる群より選んだ一員で置換されていてよい低級アルキル；随時低級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ、フェニル、カルボキシル及び低級アルキルカルボニルからなる群より選んだ2個までの置換基で置換されていてよいポリミジンであり；



の2個の基を形成し；ここに

R⁴は水素または低級アルキルであり；或いは

Yが式(b)の基である場合、A及びBは、一緒になつた基、または式



の2個の基を形成することができ；ここに該基(f)における1個の水素及び該基(e)、(d)または(f)における2個までの水素は低級アルキル基で置換されていてよい；

条件として、-A-B-が式(g)の基である場合、該基はその窒素原子によつて連結さ

れ、そしてZはO以外のものであるものとする、

を有する化合物、その要項上許容し得る酸付加塩またはその立体化学的異性体の抗菌的に有効量を含んでなる微生物を防除するための組成物。

a. Yが式(a)または(b)の基であり、ここにX、Z、A及びBは特許請求の範囲第1項記載の通りである、条件として、Yが式(b)の基を要する場合、A及びBは一緒になつて式(c)または(d)の基を形成せしめものとする、特許請求の範囲第5項記載の組成物。

7. 炭化合物をシス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジノンから

であり、該置換されたフェニルはハロ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、アミノ及びトリフルオロメチルからなる群より各々独立に選んだ1~3個の置換基を有し、

Rは水素または低級アルキルであり、

Yは式



を有する基または式



を有する基であり、ここに

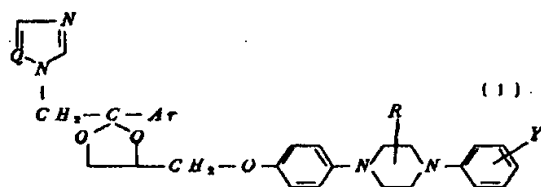
ZはOまたはNR¹であり、

該R¹は水素；低級アルケニル；低級アルキニル；Ar；シクロアルキル；随時Ar、

なる群より選ぶ特許請求の範囲第5項記載の組成物。

8. 炭化合物をシス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-プロピル-2-イミダゾリジノンからなる群より選ぶ特許請求の範囲第5項記載の組成物。

9. 式



式中、Qは-N=または-CH=であり、

Arはフェニルまたは置換されたフェニル

低級アルキルオキシ及びシクロアルキルからなる群より選んだ一員で置換されていてより低級アルキル；随時低級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ、フェニル、カルボキシル及び低級アルキルカルボニルからなる群より選んだ2個までの置換基で置換されていてよりピリミジンであり、

XはO、SまたはNR²であり、

該R²は水素または低級アルキルであり、

Aは随時低級アルキル及びArからなる群より選んだ2個までの基で置換されていてより>C=O、NR³またはメチレンであり、

該R³は水素もしくは低級アルキルであるか、またはR¹及びR²は一緒になつて低

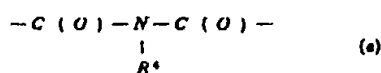
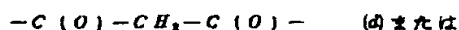
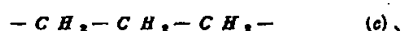
級アルカンジイル基を形成し：条件として、

Aが NR^2 である場合、Zは酸素以外のもの

のであるものとする；そして

Bは随時低級アルキル及び低級アルキルオキシからなる群より選んだ2個までの基で置換されていてもよい $C=O$ またはメチレンであるか；或いは

A及びBは一緒になつて式



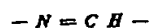
の2個の基を形成し：ここに

R^4 は水素または低級アルキルであり；或いは

Yが式(b)の基である場合、A及びBは、一緒になつた際、または式



(f)もしくは



(g)

の2個の基を形成することができ；ここ

に該基(f)における1個の水素及び該基(g)、

(d)または(f)における2個までの水素は低級

アルキル基で置換されていてもよい；

条件として、 $-A-B-$ が式(d)の基である

場合、該基はその窒素原子によつて連結さ

れ、そしてO以外のものであるものとする、

を有する化合物、その製剤上許し得る酸付加塩

またはその立体化学的異性体型の抗菌的に有効な

を全身的または局部的に投与することによる、菌

類(fungi)及び/またはバクテリアに起因する

病気にかかっている温血動物における該菌類及

びバクテリアの発育の抑制及び/または除去方法。

1 a Yが式(d)または(b)の基であり、ここにX、

Z、A及びBは特許請求の範囲第1項記載の通り

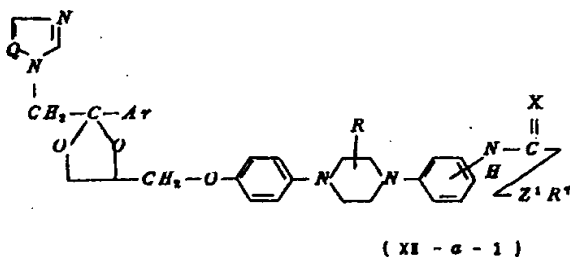
である、条件として、Yが式(b)の基を表わす場合、A及びBは一緒になつて式(f)または(g)の基を形成せぬものとする、特許請求の範囲第9項記載の方法。

1 1 該化合物をシス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオンからなる群より選ぶ特許請求の範囲第9項記載の方法。

1 2 該化合物をシス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-プロピル-2-イミダゾリジノンからなる

群より選ぶ特許請求の範囲第9項記載の方法。

1 a 式



式中、Qは $-N=$ または $-CH=$ であり；

Arはフェニルまたは置換されたフェニル

であり、該置換されたフェニルはハロ、低

級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、

アミノ及びトリフルオロメチルからなる群

より各々独立に選んだ1~3個の置換基を

有し；

Rは水素または低級アルキルであり；

XはO、Sまたは NR^2 であり、該 R^2 は

水素または低級アルキルであり；

Z^1 はOまたは NR^2 であり、該 R^2 は水素、 Ar または随時 Ar によつて置換されていてもよい低級アルキルであり、

R^1 は水素、 Ar 、アミノまたは随時ヒドロキシ、 Ar -アミノ、低級アルキルアミノもしくはカルボキシからなる群より選んだ一員で置換されていてもよい、または2個までの低級アルキルオキシ基で置換された低級アルキルであり；条件として、 R^1 が水素である場合、 Z^1 はO以外のものであり；そして R^1 がアミノである場合、 Z^1 は NH またはO以外のものであるものとする、

を有する化合物、その製剤上許容し得る緩付加塩またはその立体化学的異性体。

1.4 不活性担体物質及び活性成分として式

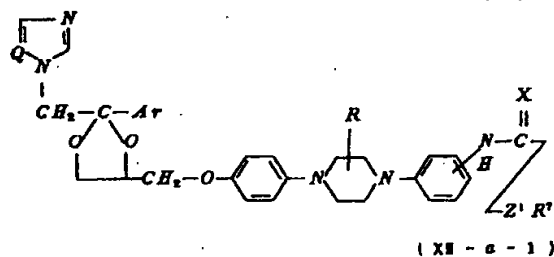
素、 Ar または随時 Ar によつて置換されていてもよい低級アルキルであり、

R^1 は水素、 Ar 、アミノまたは随時ヒドロキシ、 Ar -アミノ、低級アルキルアミノもしくはカルボキシからなる群より選んだ一員で置換されていてもよい、または2個までの低級アルキルオキシ基で置換された低級アルキルであり；条件として、

R^1 が水素である場合、 Z^1 はO以外のものであり；そして R^1 がアミノである場合、 Z^1 は NH またはO以外のものであるものとする、

を有する化合物、その製剤上許容し得る緩付加塩またはその立体化学的異性体の抗菌的に有効量を含有する微生物を防除するための組成物。

1.5 式



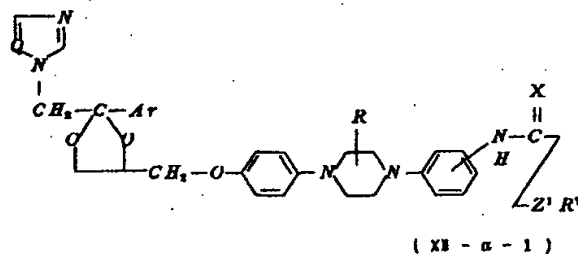
式中、Qは $-N=$ または $-CH=$ であり；

Ar はフェニルまたは置換されたフェニルであり、該置換されたフェニルはハロ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、アミノ及びトリフルオロメチルからなる群より各々独立に選んだ1~3個の置換基を有し；

R は水素または低級アルキルであり；

X はO、Sまたは NR^2 であり、該 R^2 は水素または低級アルキルであり；

Z^1 はOまたは NR^2 であり、該 R^2 は水



式中、Qは $-N=$ または $-CH=$ であり；

Ar はフェニルまたは置換されたフェニルであり、該置換されたフェニルはハロ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、アミノ及びトリフルオロメチルからなる群より各々独立に選んだ1~3個の置換基を有し；

R は水素または低級アルキルであり；

X はO、Sまたは NR^2 であり、該 R^2 は水素または低級アルキルであり；

Z^1 はOまたは NR^2 であり、該 R^2 は水

素、 Ar または随時 Ar によつて置換されていてもよい低級アルキルであり、

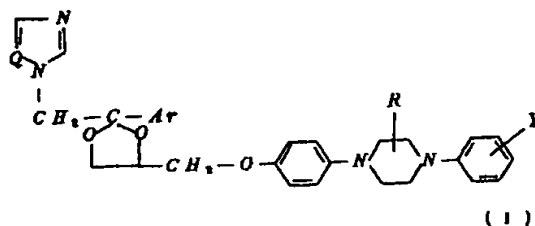
R^1 は水素、 Ar 、アミノまたは随時ヒドロキシ、 Ar -アミノ、低級アルキルアミノもしくはカルボキシからなる群より選んだ一員で置換されていてもよい、または2個までの低級アルキルオキシ基で置換された低級アルキルであり；条件として、

R^1 が水素である場合、 Z^1 は O 以外のものであり；そして R^1 がアミノである場合、 Z^1 は NH または O 以外のものであるものとする、

を有する化合物、その凝縮上許容し得る置付加速またはその立体化学的異性体型の抗菌的に有効性を全身的または局部的に投与することによる菌類及び／またはバクテリアに起因する病気にかつている温血動物における該菌及びバクテリアの発

育の抑制及び／または防除方法。

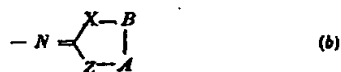
16 式



式中、 Q は $-N=$ または $-CH=$ であり；
 Ar はフェニルまたは置換されたフェニルであり、該置換されたフェニルはハロ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、アミノ及びトリフルオロメチルからなる群より各々独立に選んだ1～3個の置換基を有し；
 R は水素または低級アルキルであり；
 Y は式



を有する基または



を有する基であり；ここに

Z は O または NR^2 であり；

該 R^2 は水素；低級アルケニル；低級アルキニル； Ar ；シクロアルキル；随時 Ar 、低級アルキルオキシ及びシクロアルキルからなる群より選んだ一員で置換されていてもよい低級アルキル；随時低級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ、フェニル、カルボキシル及び低級アルキルカルボニルからなる群より選んだ2個までの置

換基で置換されていてもよいドリミジンであり；

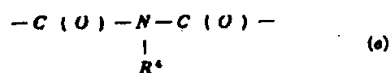
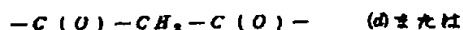
X は O 、 S または NR^2 であり；

該 R^2 は水素または低級アルキルであり；
 A は随時低級アルキル及び Ar からなる群より選んだ2個までの基で置換されていてもよい $>C=O$ 、 NR^2 またはメチレンであり；

該 R^2 は水素もしくは低級アルキルであるか、または R^1 及び R^2 は一緒になつて低級アルカンジイル基を形成し；

条件として、 A が NR^2 である場合、 Z は酸素以外のものであるものとする；そして B は随時低級アルキル及び低級アルキルオキシからなる群より選んだ2個までの基で置換されていてもよい $>C=O$ またはメチレンであるか；或いは

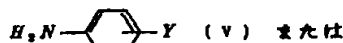
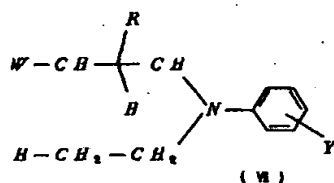
A 及び B は一併になつて式



いば

$$-N \equiv CH- \quad (a)$$

条件として、 $-A-B-$ が式(9)の基である


$$\begin{array}{c}
 \text{D}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}-\text{C}(\text{R})(\text{H})-\text{CH}-\text{W} \\ \searrow \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{W} \end{array} \\
 (\text{N})
 \end{array}$$


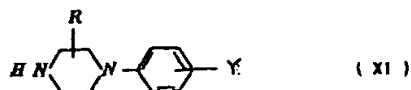
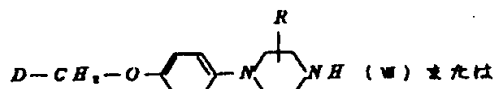
c) 式

を有する化合物、その製剤上許容し得る酸付加塩
またはその立体化学的異性体型を製造するにあつ
り、

$$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{Y} \quad (II)$$
$$D-CH_3-\Psi \quad (10)$$

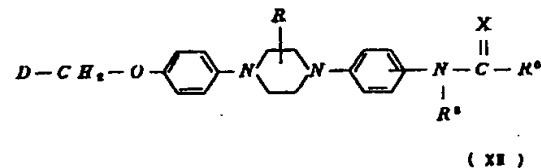
の試験でO-アルキル化するか、

6) 式


$$W-\text{C}_6\text{H}_4-Y \quad (\text{K}) \quad D-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-W \quad (\text{X})$$

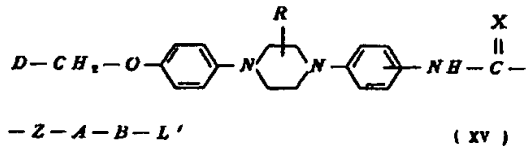
の試薬で *N*-アルキル化するか：

d) 式



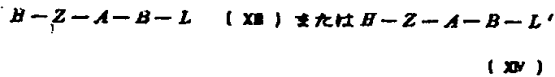
式中、 R^1 は水素であり、そして R^2 は適当な離脱性基であるか、または R^1 及び R^2 は一緒になつて直接結合を成す、

の中間体を適当な反応に不活性な媒質中にて、場合によつては、式

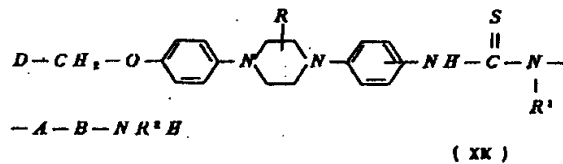


式中、 L' は適当な離脱性基の前駆物質である、

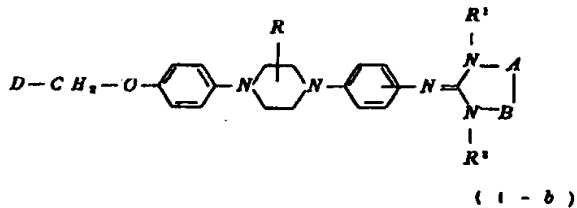
の中間体を生成させる場合、 L' を L に転化した後、式



式中、 L は適当な離脱性基であり、そして L' は適当な離脱性基の前駆物質である、



の中間体を適当なアルキルハライドまたは適当な金属硫化物もしくは塩の存在下において適当な液媒質中で環式脱硫化(cyclodesulfurizing)し、かくして式

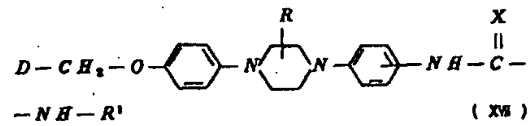


の化合物を生成させるか、

g) 式

の試薬で環式化するか、

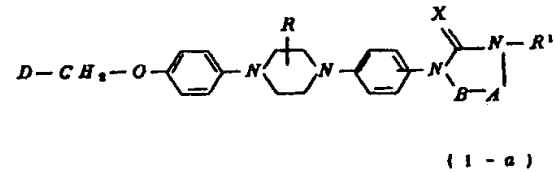
e) 式



の中間体を適当な反応に不活性な媒質中にて式

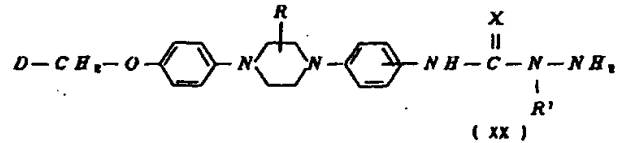


の試薬で環式化させ、かくして式

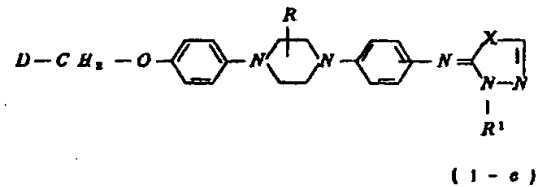


の化合物を生成させるか、

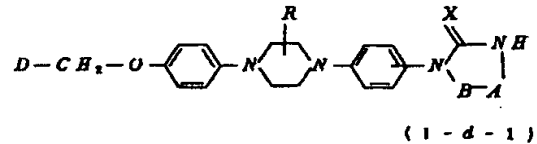
f) 式



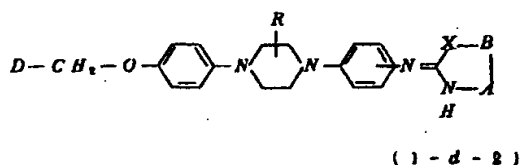
の中間体をカルギエル-生成剤を含む酸性水性媒質中にて環式化し、かくして式



の化合物を生成させ、随時必要に応じて、式



または

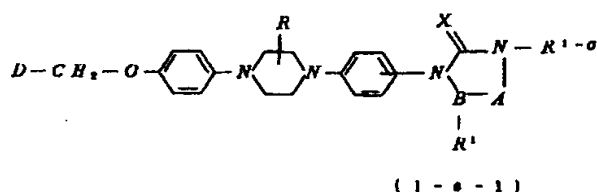


の化合物を適当な反応に不活性な媒質中にて式

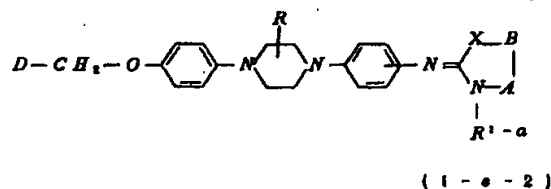


式中、 R^1-a は上に定義した R^1 の意味を有するが、条件として水素は除くものとする、

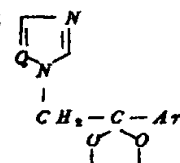
の試薬で N -アルキル化し、かくしてそれぞれ式



の化合物及び式



上記式において、 D は式

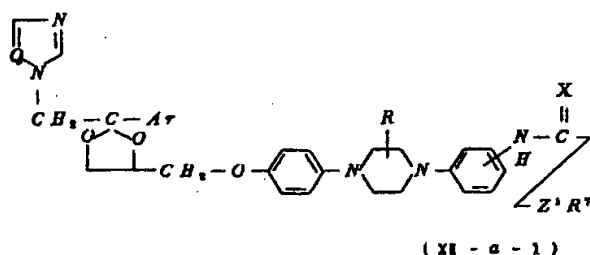


の基である、

の化合物を生成させ、そして随時必要に応じて、式(1)の化合物を適当な媒で処理して治療的に活性な無毒性の酸付加塩に転化するか、或いは逆に酸付加塩をアルカリによつて遊離塩基型に転化し、そして/またはその立体化学的異性体型を製造することを特徴とする上記式(1)の化合物、その製

剤上許容し得る酸付加塩またはその立体化学的異性体型の製造方法。

17. 式



式中、 Q は $-N=$ 又は $-CH=$ であり、

Ar はフェニル又は置換フェニルであり、該置換フェニルはハロ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、アミノ及びトリフルオロメチルから成る群より各々独立に選ばれた1~3個の置換基を有し、

R は水素又は低級アルキルであり、そして X は O 、 S 又は NR^2 であり、故 R^2 は水

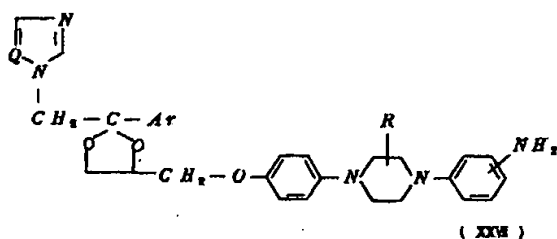
素又は低級アルキルであり、

Z^1 は O 又は NR^3 であり、故 R^3 は水素、 Ar 又は適宜 Ar により置換されていてもよい低級アルキルであり、そして

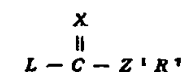
R^1 は水素、 Ar 、アミノ又は低級アルキルであり、該低級アルキルは適宜ヒドロキシ、 Ar -アミノ、低級アルキルアミノ及びカルボキシから成る群より選ばれた1員により置換されていてもよく又は2個までの低級アルキルオキシ基により適宜置換されていてもよく、ただし Z^1 は R^1 が水素である場合には O 以外のものであり、そして R^1 がアミノである場合には、 Z^1 は NH 又は O 以外のものであるとする

を有する化合物、その製薬学的に許容し得る酸付加塩又は立体化学的異性体を製造する方法において、

式



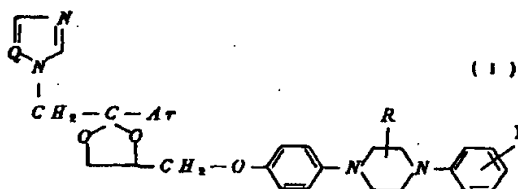
のアミンを、

式中、 Z^1 及び R^1 は前記した通りであり、そして L は適当な無脱性基である

の試薬と、適当な反応-不活性媒体中で反応させて結合により、式 (II-a-1) の化合物を適当な酸による処理により治療的に活性な無毒性酸付加塩形態に転化し又は反対に、酸付加塩をアルカリにより遊離塩基形態に転化し及び

(*Candida albicans*) の増殖の抑制におけるその効果の増加によつて従来の化合物とは異なり、この効果が局部的及び/または全身的投与によつて腫瘍カンジダ症の処置に本化合物を特に有用ならしめるものである。

本発明は式

式中、 Q は $-N=$ または $-CH=$ であり；

Ar はフェニルまたは置換されたフェニルであり、該置換されたフェニルはハロ、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、アミノ及びトリフルオロメチルからなる群より各々独立に選んだ1~3個の置換基を

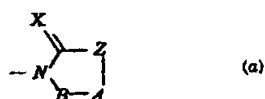
有し又はその立体化学的異性体を製造することを特徴とする方法。

3 発明の詳細な説明

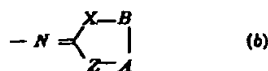
米国特許第4,144,346号において、多くの1-(1,3-ジオキサラン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール類及び1H-1,2,4-トリアゾール類が記載されており、そして米国特許第4,267,179号において、(4-フェニル-1-ピペラジニル-アリールオキシメチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル-1H-イミダゾール類及び1H-1,2,4-トリアゾール類の多くの複素環式誘導体が記載されており、これらのものは抗菌類及び抗バクテリア特性を有することを示唆している。

従来の化合物と比較して、本発明の主成分化合物はその化学的構造式のみならず、また全身的及び/または局部的に投与した後、腫瘍カンジダ

有し；

 R は水素または低級アルキルであり； Y は式

を有する基または式



を有する基であり；ここに

 Z は \bigcirc または NR^1 であり；

該 R^1 は水素；低級アルケニル；低級アルキニル； Ar ；シクロアルキル；随時 Ar 、低級アルキルオキシ及びシクロアルキルからなる群より選んだ一員で置換されていてもよい低級アルキル；随時低級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキ

ルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ、フェニル、カルボキシル及び低級アルキルカルボニルからなる群より選んだ2個までの置換基で置換されていてもよいポリミシンであり；

XはO、Sまたは NR^2 であり；

該 R^2 は水素または低級アルキルであり；

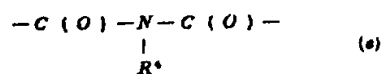
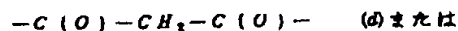
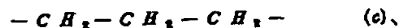
Aは随時低級アルキル及びArからなる群より選んだ2個までの基で置換されていてもよい $>C=O$ 、 NR^3 またはメチレンであり；

該 R^3 は水素もしくは低級アルキルであるか、または R^1 及び R^2 は一緒になつて低級アルカンジイル基を形成し；条件として、Aが NR^3 である場合、Zは酸素以外のものとする；そして

Bは随時低級アルキル及び低級アルキルオ

キシからなる群より選んだ2個までの基で置換されていてもよい $>C=O$ またはメチレンであるか；或いは

A及びBは一緒になつて式



の2個の基を形成し；ここに

R^4 は水素または低級アルキルであり；

或いは

Yが式(b)の基である場合、A及びBは、一緒になつた際、また式



の2個の基を形成することができ；ここに

該基(f)における1個の水素及び該基(g)、

(d)または(f)における2個までの水素は低級アルキル基で置換されていてもよい；

条件として、 $-A-B-$ が式(g)の基である場合、該基はその窒素原子によつて連結され、そしてZはO以外のものであるものとする、

を有する1H-イミダゾール類及び1H-1,2,4-トリアゾール類、その製剤上許容し得る鹽付加塩並びにその立体化学的異性体型に関する。

上記の定義において、「ハロ」なる用語はフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードの総称であり；

「低級アルキル」なる用語には炭素原子1~8個を有する直鎖状及び分枝鎖状の炭化水素基、例えばメチル、エチル、1-メチルエチル、1,1-ジメチルエチル、プロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ブチル、メンチル等が含まれることを意味し；「低級アルケニル」は炭素原

子2~約6個を有するアルケニル基、例えば2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル等を含む；「低級アルキニル」は炭素原子2~約6個を有するアルキニル基、例えば2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、~~2-ペンテニル~~ 2-ペンテニル等を含む；「シクロアルキル」はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含む；そして「低級アルカンジイル」は炭素原子3~8個を有する2個の直鎖または分枝鎖状のアルカンジイル基を含む。

式(1)の化合物はその構造式中に互変異性系を含むことができ、従つて本化合物は各々その互変異性体型で存在しうる。

本発明の範囲内で好ましい化合物は、Yが式(a)または(b)の基である、但しX、Z、A及びBは上記の通りであり、条件として、Yが式(b)の基を被

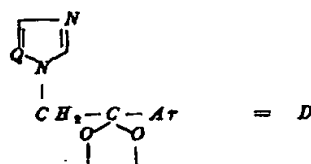
わす場合、A及びBは一緒になつて式(f)または(g)の基を形成せぬものとする、化合物である。

本発明の範囲内で最も好ましい化合物は次のものである：シス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

シス-1-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-プロピル-2-イミダゾリジノン；その製剤上許容し得る鹽付加塩及びその立体化学的異性体。

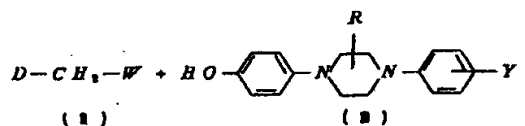
式(1)の化合物並びにその製造に用いる或る

種の出発物質及び中間体の構造式的表示を簡単にするために、2-Ar-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)または1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル基、但しArはすでに定義した通りである、を以下に記号D



によつて表わす。

一般に式(1)の化合物は式(II)の適当に置換されたフェニルを式(II)の反応性エステルでO-アルキル化して製造することができる。



O-アルキル化反応 (1)

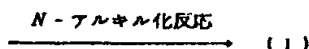
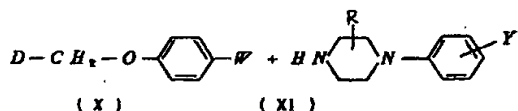
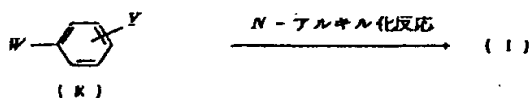
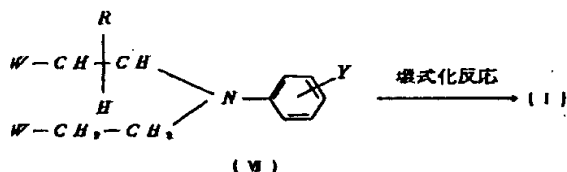
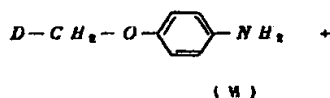
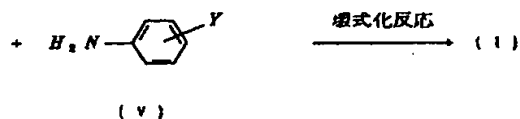
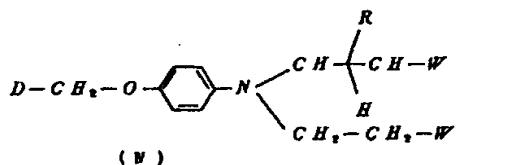
式(II)において、Wは反応性エステル残基、例えばハロ、好ましくはクロロ、ブロモもしくはヒド、またはスルホニルオキシ基、例えばメチルスルホニルオキシもしくは4-メチルフエニルスルホニルオキシ等の意味を有する。

溶媒またはかかる溶媒の混液。O-アルキル化反応は適当な反応に不活性な化合物中で有利に行われる。適当な反応に不活性な溶媒は芳香族炭化水素、例えばベンゼン、メチルベンゼン、ジメチルベンゼン等；低級アルカノール、例えばメタノール、エタノール、1-ブタノール等；ケトン、例えば2-プロパノン、4-メチル-2-ペンタノン等；エーテル、例えば1,4-ジオキサン、1,1'-オキシビスエタン、テトラヒドロフラン等；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)；N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)；ヘキキメチルリン酸トリアミド

(HMPT)；ジメチルスルホキシド(DMSO)；ニトロベンゼン；1-メチル-2-ピロリジノン；等である。反応過程中に遊離する酸を取り上げるために、適当な塩基、例えばアルカリ金属炭酸塩もしくは炭酸水素塩、水素化ナトリウム、或いは有機塩基、例えばN,N-ジエチルエタノールアミンもしくはN-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミンを用いることができる。置換されたフェノール(II)を普通の方法で、例えば式(II)の化合物と金属塩基、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の反応によつてその金属塩、好ましくはナトリウム塩にあらかじめ転化し、その後に式(II)の化合物との反応に該金属塩を用いることが有利である。反応速度を高めるために、やや昇温が適当であり、最も好ましくはこの反応を約80℃〜約130℃で行う。

加えて、また式(1)の化合物は一般に式(III)

の中間体を式(V)のアミンで環式化するか、或いは式(V)のアミンを式(V)の中間体で環式化して製造することができる。

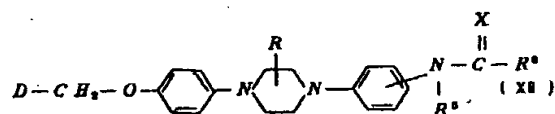
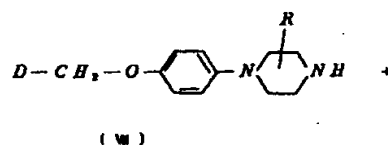


或N-アルキル化反応を普通の方法において、例えば適当な有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等中にて、適当な塩基、例えばアルカリ金属水素化物または炭酸塩の存在下において、好ましくはやや昇温下で反応体を共に攪拌することによつて行うことができる。

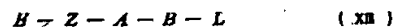
また式(I)の化合物は式

上記の反応は適当な有機性溶媒、例えば水の存在下において、適当な水和性有機溶媒、例えば水~~の存在下において、適当な水和性有機溶媒~~、例えば2-プロパノール、2-プロパノン等との混合物中にて、そして最も好ましくは適当なアルカリ金属またはアルカリ土金属ヨウ化物、例えばヨウ化カリウムの存在下におきいて、好ましくは反応速度を高めるために昇温下で反応体を共に攪拌することによつて行われる。

また式(I)の化合物は式(V)のピペラジンを適当に置換された式(X)のベンゼンでN-アルキル化するか、或いは式(XI)のピペラジンを式(X)のベンゼンでN-アルキル化して製造することができる。



式中、 R^6 は水素であり、そして R^5 は適当な離脱性基であるか、または R^5 及び R^6 は、一緒になつた場合、直接結合を要せず、の化合物から、該式(XII)の化合物を式



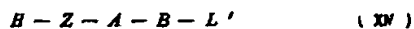
式中、Lは適当な離脱性基である、

の誘導体で環式化して誘導することができる。

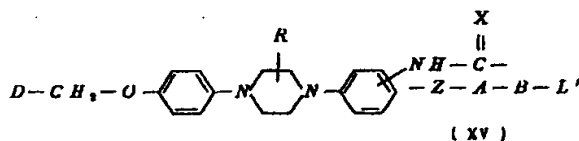
上記の環式化反応は一般に適当な反応に不活性な溶媒、例えばアルコール、例えばブタノール等、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等中で行うことができる。この環式化反応は室温で行うことができるが、反応速度を高めるために、やや昇温が適当である。好ましくはこの反応を反応混合物の適当な温度で行う。また適

当な触媒、例えば N, N -ジメチル-4-ピリジニアミンが反応速度を高める。

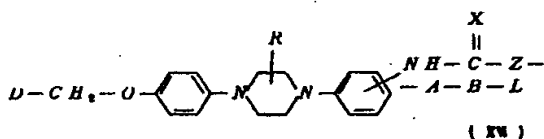
或る場合には、上記の環式化反応を式



式中、 L' は離脱性基の前駆物質である、の誘導体によつて行い、かくして生じた式

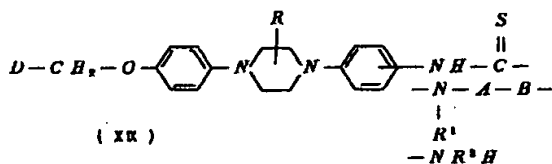


の中間体を単離し、例えばアルコールをクロライド官能基に転化することによつて、 L' -基を適当な離脱性基に転化し、そして酸後にかくして得られた式

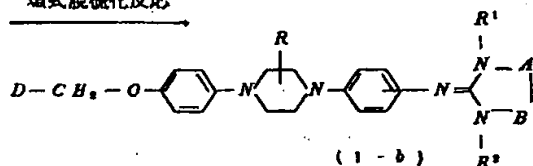


の化合物から出発して式(1)の化合物を製造するため本明細書にすでに述べた如き方法に従つて行われる。

Y が式(b)の基であり、ここに X は NR^2 であり、そして Z は NR^1 である式(1)の化合物、該化合物を式(1-a)によつて表わす、は式(XK)の中間体の環式脱硫化反応によつて製造することができる。

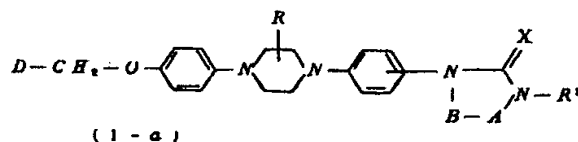
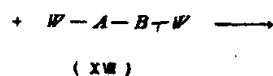
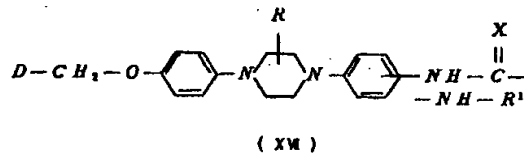


環式脱硫化反応



の中間体を環式化することが有利である。

Y が式(a)の基であり、ここに Z が NR^1 である式(1)の化合物、該化合物を式(1-a)によつて表わす、はまた式(XW)の中間体を式(XW)の適当な試薬で環式化して製造することができる。

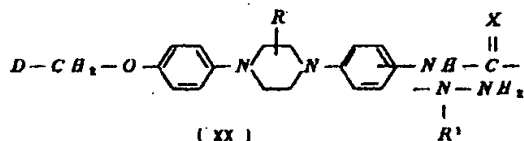


この環式化反応は一般に、式(XI)及び(XII)

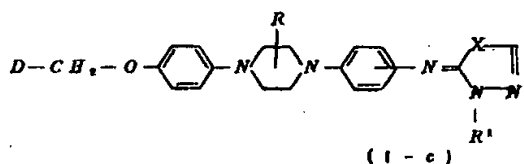
上記の環式脱硫化反応は適当な反応に不活性な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等の如き低級アルカノール中で式(XK)の化合物と適当なアルキルハライド、好ましくはヨードメタンとの反応によつて行うことができる。別の方法で、この環式脱硫化反応は公知の方法に従つて適当な溶媒中で式(XK)の化合物と適当な金属硫化物または塩との反応によつて行うことができる。例えば式(1)の化合物を式(XK)の化合物と適当な $Hg(II)$ もしくは $Pb(II)$ 硫化物または塩、 HgO 、 $HgCl_2$ 、 $Hg(OAc)_2$ 、 PbO または $Pb(OAc)_2$ との反応によつて容易に製造することができる。或る場合には、反応混合物を少量の触媒で補足することが適当である。環式脱硫化剤としてメタンジイミン、例えば特に N, N' -メタンサトライルビス〔シクロヘキサミン〕を用いることが

できる。

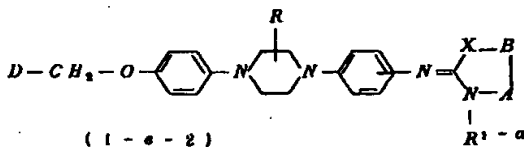
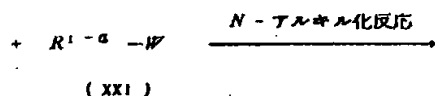
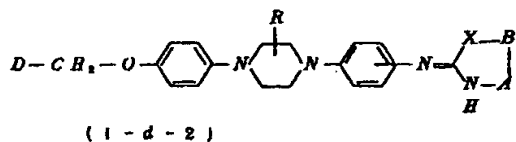
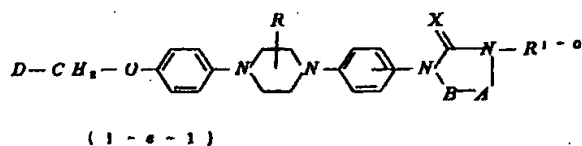
Yが式(b)の基であり、ここに—AB—が式(d)の2価の基である式(1)の化合物、該化合物を式(1-e)によつて変換す、は酸性水性溶液、例えば水性塩酸、臭化水素酸、硫酸等の酸性溶液中の式(XX)の中間体をカルボニル-生成剤、例えば酸等と反応させて製造することができる。



+ カルボニル-生成剤 \longrightarrow

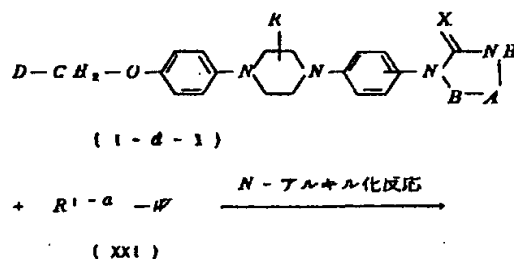


ZがNHである式(1)の化合物、該化合物を



このN-アルキル化は普通の方法において、例えば適当な塩基例えばアルカリ金属水素化物または炭酸塩の存在下において適当な有機溶媒、例え

それぞれ式(1-d-1)及び(1-d-2)によつて変換す、は当該分野において公知のN-アルキル化に従つて、該式(1-d-1)及び(1-d-2)の化合物を式(XXI)、但しHは反応性離脱性基を變換す、の試薬と反応させることによつて、R¹が水素以外のものであり、該R¹は式R^{1-a}によつて變換される式(1)の化合物、該化合物をそれぞれ式(1-e-1)及び(1-e-2)によつて變換す、に転換することができる。



はジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド中で、好ましくはやや昇温下で反応体を共に攪拌することによつて行うことができる。

上記の製造において塩基型で得られる式(1)の1H-イミダゾール-及び1H-1,2,4-トリアゾール誘導体は、適当な酸、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸等、及び硫酸、硝酸、リン酸等；または有機酸、例えば酢酸、プロパノン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパノン酸、2-オキソプロパノン酸、エタンジオイン酸、プロパンジオイン酸、ブタンジオイン酸、(Z)-2-ブタンジオイン酸、(E)-2-ブタンジオイン酸、2-ヒドロキシブタンジオイン酸、2,3-ジヒドロキシブタンジオイン酸、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸、メチルスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、

4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸等の酸によつて、その治療的に活性な無毒性の酸付加塩に転化することができる。この塩はまた普通の方法において、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの如きアルカリとの反応によつて対応する遊離塩基に転化される。

式(1)により、本発明の化合物はその構造式中に少なくとも2個の不斉炭素原子、即ちジオキソラン核の2-及び4-位にある炭素原子を有し、従つて本化合物は異なる立体化学的異性体として存在し得ることが明らかである。式(1)の立体化学的異性体及びその製法上許容し得る酸付加塩は本発明の範囲内に包含されるものとする。

J. Org. Chem. 35(9), 2849-2857 (1970) に記載された規則に従つて、そ

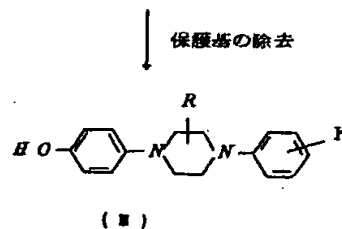
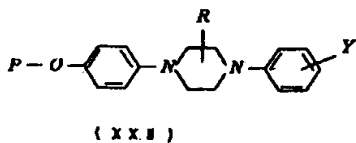
れぞれシス及びトランス型として表わした式(1)のジアステレオマー状ラセミ体は普通の方法によつて別個に得ることができる。有利に用いる適當な方法には例えば分別結晶及びクロマトグラフィー分離、例えばカラムクロマトグラフィーが含まれる。

立体化学的配置が多くの中間体化合物、例えば式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)及び(X)の中間体において常に固定されるために、シス及びトランス型をこの時点でまたはより速い時点でも分離することができ、その際に式(1)の対応する型をすてに示した方法においてこのものから誘導させることができる。かかる中間体のシス及びトランス型の分離は、化合物(1)のシス及びトランス型の分離に対して上に述べた如き普通の方法によつて行うことができる。

シス及びトランスジアステレオマー状ラセミ体は、当該分野に精通せる者にとっては公知の方法を適用して、その光学的異性体、シス(+)、シス(-)、トランス(+)及びトランス(-)に分割し得ることが明らかであらう。

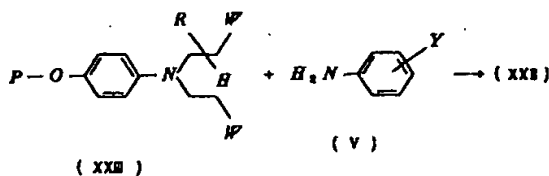
上記の製造に用いた多くの中間体及び出発物質は公知の化合物であり、他のものは同様の化合物を製造する当該分野において公知の方法に従つて製造することができ、その成るものは新規のものであり、従つてその製造を以下に述べる。

式(II)の中間体は一般に当該分野において公知の方法に従つて、Pが適當な保護基である式(XXI)の中間体から誘導することができる。

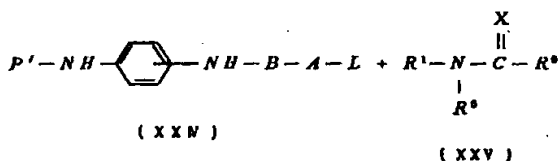


保護基Pを除去する方法はPの性質に依存する。例えばPがメチル基である場合、この反応は強い非酸化無機酸を含む酸性加水分解媒質、例えば氷酢酸中の臭化水素酸中に行うことができる。

式(XXI)の中間体は、式(V)及び(VI)の化合物から出発して式(1)の化合物の製造に対して述べた同様の方法に従つて、式(XXI)の中間体を式(XX)のアミンで塩基化して得ることができる。

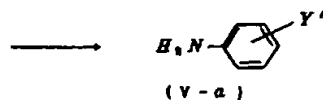
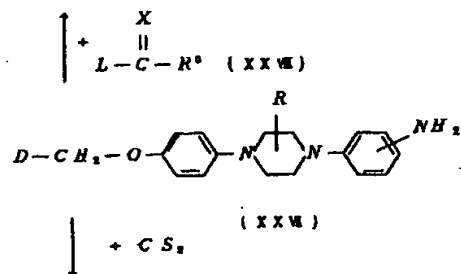
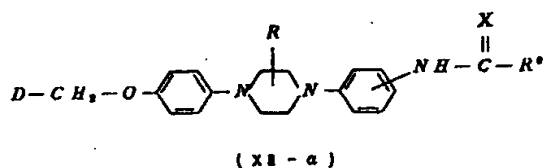


Y が式(a)または(b)の基であり、ここにZはNR¹であり、該YはY' によつて扱われる式(V)の出発物質は、該式(V)の化合物を式(V-a)によつて扱う、式(XII)及び(XIII)の化合物から出発して式(I)の化合物の製造に対して本明細書にすでに述べた環式化反応に従つて、式(XXIV)の試薬を式(XXV)の試薬で環式化して製造することができる。



応させて誘導することができる。

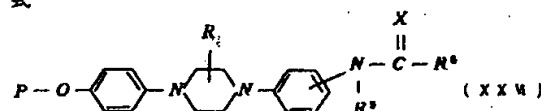
式(XII)の中間体は式(XXVI)のアミンから、該アミンを式(XXVII)の試薬また二硫化炭素と反応させて誘導することができ、かくしてそれぞれ式(XII-a)の中間体及び式(XII-b)の中間体を生じる。



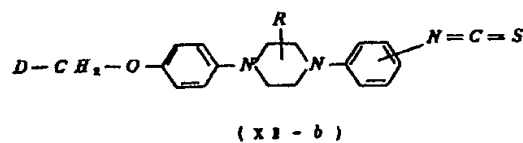
式(XXIV)において、P' は水素または適当な保護基を要し、この場合、該保護基を環式化反応後に除去すべきである。

また式(V)の出発物質は、当該分野において公知のニトロをアミンに還元する方法に従つて、対応するニトロ誘導体から誘導することができる。

また式(XXII)の中間体は、式(XII)及び(XIII)の化合物から出発して式(I)の化合物の製造に対してすでに述べた環式化法に従つて、式

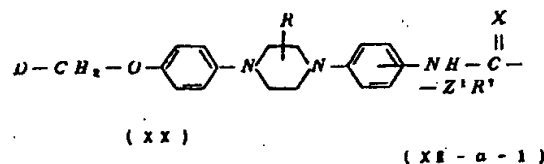


の中間体から、このものを式(XII)の試薬と反



式(XVI)、(XVII)及び(XVIII)の中間体は式(XII)の中間体を適当なアミン誘導体と反応させて有利に製造することができる。

R² が式Z'-R¹の基である(XII-a)の中間体、該中間体は式



式中、Z' はOまたはNR⁴であり、該R⁴は水素、Arまたは随時Arで置換されていてもよい低級アルキルであり、

R' は水素、 Ar 、アミノまたは随時ヒドロキシ、 Ar -アミノ、低級アルキルアミノまたはカルボキシからなる群より選んだ一員で置換されていてもよい低級アルキル、或いは随時2個までの低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルキルであり、ただし、

R' が水素である場合、 Z' は O 以外のものであり、そして R' がアミノである場合、 Z' は NH または O 以外のものであるものとする、

によつて扱われる、該中間体、その製剤上許容し得る緩付加塩及びその立体化学的異性体はそれぞれ、強い殺菌剤特性を示し、有利な中間及び殺菌剤物質の双方として、これらの化合物は本発明の追加の要点を構成するものである。

式(II-a-1)の中間体の構造式から、ま

褐色黴菌ケムカビ(*Aspergillus fumigatus*)、スポロトリカム・シエンキイ(*Sporotrichum schenckii*)及び水性黴菌(*Saprolegnia species*)に対して、並びにバクテリア、例えばエリシペロトリックス・インシジオサ(*Erysipelotrix insidiosa*)、葡萄球菌属(*Staphylococci*)例えばスタフィロコッカス・ヘモリタイカス(*Staphylococcus hemolyticus*)及び連鎖球菌属(*Streptococci*)、例えば化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)に対して高活性であることがわかった。その強力な局部的並びに全身的殺菌剤活性の点からみて、本発明の化合物は菌類及びバクテリアの増殖を破壊または防止する際の有用な手段となり、更に詳細には、本化合物はかかる微生物にかかされている患者の処置において有効に用いることがで

る。式(1)の化合物に対して上に述べた如き立体化学的異性を該中間体及びその緩付加塩に適用することが明らかである。

式(1)の化合物、式(II-a-1)の中間体、その製剤上許容し得る緩付加塩及びその立体化学的異性体は菌類及びバクテリアを防除する際に有用な薬剤である。例えば該化合物は広範囲の菌類、例えば犬小胞子菌(*Microsporum canis*)、クテノミセス・メンタグロフィテス(*Ctenomyces mentagrophytes*)、顕紅色白黴菌(*Trichophyton rubrum*)、フィアロフォラ・ベルコサ(*Phialophora verrucosa*)、クロプトコックス・ネオボ^ルマ^ス(*Cryptococcus neoformans*)、カンジダ・トロピカリス(*Candida tropicalis*)、鷲口瘡カンジダ(*Candida albicans*)、ケカビ属(*Mucor species*)、

きる。

化合物(1)及び中間体(II-a-1)の強い殺菌剤活性は次の実験で得られたデータによつて明らかに示され、このデータは全ての化合物(1)及び中間体(II-a-1)の有用な殺菌剤特性を単に説明するために示したものであり、影響されやすい微生物の範囲に関して或いは式(1)または(II-a-1)の化合物の範囲に関して、いずれも本発明を限定するものではない。

実験I：ラットにおける腹カンジダ症の経口処置

体重±100gの雌ウイスター(Wistar)ラットを用いた。ラットを卵巣摘除し且つ子宮摘除し、3週間の回復後、ゴマ油中のエステルジオールウンデシレート100mgを週1回として3週間皮下投与した。かくして誘発させた偽発情と陰道拭標本の顕微鏡検査によつて調製した。食物及び水は十分に与えた。サブロー(Sabouraud)

肉汁中に 37°C で48時間培養し、そして塩水で希釈した鶏口瘡カンジダ細胞 8×10^8 個をラットの腹腔内に感染させた。感染日は感染させた偽発情の徴候の出現に応じて、外科手術後、+25日乃至+32日に至えた。試験薬剤を感染の3日後から出発して、1日1回として3日間経口的に投与した。各実験に対して、偽薬処置した対照動物を加えた。その結果を感染の数日後に、腫瘍抹標本を無菌の綿棒で採集して査定した。この綿棒をペトリ皿中のサブロー肉汁中に入れ、 37°C で48時間培養した。鶏口瘡カンジダの増殖が起こらぬ場合、即ち動物が実験終了時に陰性である際には、これは薬剤投与によるものであり、その理由は偽薬処置した対照動物においては決して陰性を生じぬためである。

第1、Ⅱ及びⅢ表中の最初の縦列は感染の14日後に活性を確かめた試験薬剤の mg/kg における

感染の数日後に、腫瘍抹標本を無菌の綿棒で採集して査定した。この綿棒をペトリ皿中のサブロー肉汁中に入れ、 37°C で48時間培養した。鶏口瘡カンジダの増殖が起こらぬ場合、即ち動物が実験終了時に陰性である際には、これは薬剤投与によるものであり、その理由は偽薬処置した対照動物においては決して陰性を生じぬためである。

第1、Ⅱ及びⅢ表中の第二の縦列は薬剤の最後の局部投与との7日後に活性を確かめた試験薬剤の最少濃度を示す。

実験C：モルモットにおける犬小胞子菌の経口処

概

成体のアルビノ(Albino)モルモットをその背を刈り込みによって用意し、3cmの長さで5本横にかき傷をつけて乱切した皮ふに犬小胞子菌(菌株R \bar{P} 14314)を感染させた。動物を個々に針金の網かごに入れ、食物及び水を十分に与

最少経口投薬量を示す。

実験B：ラットにおける肺カンジダ症の局所的処

概

体重 $\pm 100\text{g}$ の雌ウイスターラットを用いた。ラットを卵巣切除し且つ子宮切除し、3週間の回復後、ゴマ油中のエステルアキオールウンデシレート 100mg を週1回として3週間皮下投与した。かくして感染させた偽発情を腫瘍抹標本の顕微鏡検査によつて調節した。食物及び水は十分に与えた。サブロー肉汁中に 37°C で48時間培養し、そして塩水で希釈した鶏口瘡カンジダ細胞 8×10^8 個をラットの腹腔内に感染させた。感染日は感染させた偽発情の徴候の出現に応じて、外科手術後、+25乃至+32日に至えた。

試験薬剤を感染の3日後から出発して、1日2回として3日間局所的に投与した。各実験に対して、偽薬処置した対照動物を加えた。その結果を

えた。試験薬剤を感染の24時間前から出発して、1日1回として14日間経口的に投与した。各実験に対して、偽薬処置した対照動物を加えた。

感染の21日後に、皮ふの顕微鏡検査並びに適当なバクテリアの抗生物質及び菌類汚染を除去するための適当な薬剤からなるサブロー寒天培地上で培養することによつて、動物を評価した。

第1、Ⅱ及びⅢ表中の第二縦列は病変が認められず且つ培養増殖がない試験薬剤の mg/kg における最少経口投薬量を示す。

実験D：モルモットにおける犬小胞子菌の局所的

処置

成体のアルビノ・モルモットをその背を刈り込みによつて用意し、3cmの長さで5本横にかき傷をつけて乱切した皮ふに犬小胞子菌(菌株R \bar{P} 14314)を感染させた。動物を個々に針金の網かごに入れ、食物及び水を十分に与えた。試験薬

剤を感染の3日後から出発して、1日1回として
14日間局部的に投与した。各実験に対して、偽
薬処置した対照動物を加えた。

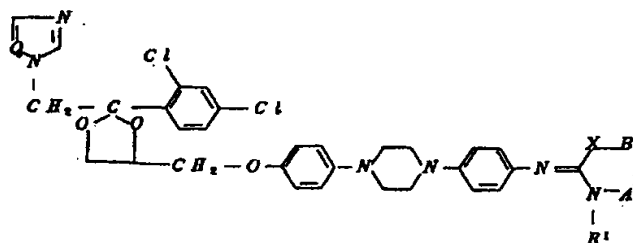
感染の21日後に、皮膚の顕微鏡検査並びに適
当なバクテリアの抗生物質及び菌叢汚染を除去す
るための適当な薬剤からなるサフロー寒天培地上
で培養することによつて、動物を評価した。

第1、Ⅱ及びⅢ表中の第四縦列は、病変が認め
られず且つ培養増殖がない試験薬剤の最少濃度を
示す。

第1、Ⅱ及びⅢ表中に示した化合物は説明のた
めのものであり、本発明の範囲を限定する意図は
ない。



第 1 表

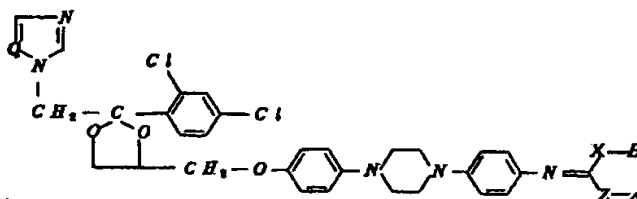


化合物 No	Q	X	B	A	R¹	ラットにおける 腫瘍発生率		大小腸癌発生率	
						最少経口 投薬量 mg/kg	最少局部 的濃度 (%)	最少経口 投薬量 mg/kg	最少局部 的濃度 (%)
142	CH	O	CH₂	CH₂	C₆H₅	1.25	0.1	< 2.5	0.3
143	N	O	CH₂	CH₂	CH₃	2.5	0.1	5	0.25
144	N	O	CH₂	CH₂	C₆H₅	1.0	0.062	1.5	≥ 0.3
145	N	O	CH₂	CH₂	n-C₄H₉	—	0.031	1.0	0.25
146	N	O	CH₂	CH₂	n-C₄H₉	2.0	0.031	1.5	0.25

147	N	O	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₅	—	0.125	1.5	0.25
148	N	O	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅ (CH ₂)CH	1.25	0.031	0.5	0.25
141	N	O	CH ₂	CH ₂	(C ₂ H ₅) ₂ CH	2.5	0.05	2.5	0.125
150	N	O	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅ (CH ₂)CHCH ₂	2.5	0.03	0.63	0.125
151	N	O	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₅	2.5	0.05	1.0	0.25
152	N	O	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₅ (CH ₂)CH	1.25	0.031	2.5	0.125
119	CH	S	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅	—	0.125	1.25	0.25
120	CH	S	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₅	1.25	0.125	1.25	0.25
153	CH	O	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅ (CH ₂)CH	1.25	0.03	2.5	0.5
157	CH	S	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₅	—	0.5	5	<0.5
155	CH	S	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅ (CH ₂)CH	—	<0.5	5	0.063
121	N	S	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅	2.5	0.05	1.0	0.1
122	N	S	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅ (CH ₂)CH	2.5	0.05	1.25	0.1
123	CH	S	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₅	—	—	5	—
124	CH	S	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₅	2.5	0.125	1.25	0.5
125	N	S	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₅	—	0.125	1.25	0.25

126	N	S	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₅	—	0.5	1.25	0.1
127	CH	S	CH ₂	CH ₂	CH ₂	2.5	0.25	5	<0.5
128	N	S	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₅	—	0.125	<2.5	0.5
129	CH	S	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₅	—	0.125	5	0.25
130	N	S	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₅	—	0.25	<2.5	0.25
118	N	S	CH ₂	CH ₂	CH ₂	2.5	<0.125	<2.5	<0.5
131	CH	S	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₅	1.0	0.5	5	0.5
132	CH	S	CH ₂	CH ₂	(C ₂ H ₅) ₂ CH	1.0	0.5	1.0	<0.5
133	CH	S	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅ (CH ₂)CHCH ₂	—	—	<1.0	—

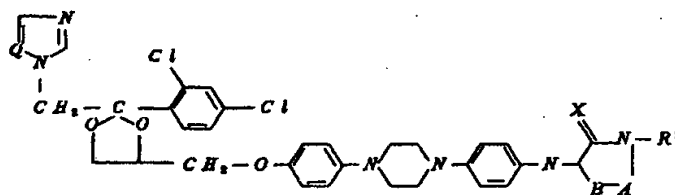
第 1 表 (続き)



化合物 No	Q	X	B	A	Z	ラットに於ける 腫瘍誘発率		大小細胞癌誘発	
						最少経口 投薬量 mg/kg	最少経口 の濃度 (%)	最少経口 投薬量 mg/kg	最少経口 の濃度 (%)
53	N	S	CH	CH	N-C ₂ H ₅	—	—	10	0.5
54	CH	S	CH	CH	N-C ₂ H ₅	—	—	10	0.125
168	CH	S	CHOCH ₃	CH ₃	N-CH ₃	—	0.5	2.5	0.125
52	CH	S	CH	CH	N-CH ₃	—	—	2.5	0.5
55	N	S	CH	CH	N-CH ₃	2.5	—	10	0.5
56	CH	S	CH	CH	N-CH-C ₂ H ₅ CH ₃	—	—	10	0.5
58	N	S	CH	CH	N-C ₂ H ₅	—	0.5	2.5	0.125
59	CH	S	CH	CH	N-C ₂ H ₅	—	—	10	0.5
201	N	S	CH	N	N-CH ₃	—	—	2.5	0.5
167	N	S	CHOCH ₃	CH ₃	N-CH ₂ C ₆ H ₅	—	0.5	2.5	—
166	CH	S	CHOCH ₃	CH ₃	N-C ₂ H ₅	—	0.5	0.63	0.125
169	N	S	CHOCH ₃	CH ₃	N-CH ₃	2.5	0.25	1.25	0.125
170	CH	S	CHOCH ₃	CH ₃	N-CH(CH ₃)C ₆ H ₅ /ブチノール(1:1)	2.5	—	2.5	0.125
189	N	S	CH ₃	CH ₃	N-C ₂ H ₅	2.5	—	2.5	0.125
179	N	O	CH ₃	CH ₃	N-C ₂ H ₅	—	0.5	2.5	0.125
171	N	S	CHOCH ₃	CH ₃	N-C ₂ H ₅	—	0.125 ≤ 0.63	—	0.125
173	N	S	CHOCH ₃	CH ₃	N-C ₂ H ₅	2.5	0.125 < 0.63	—	0.125
164	N	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	—	N-C ₂ H ₅	—	1.25	—	—
159	N	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	—	N-C ₂ H ₅	—	0.5	2.5	0.5
160	CH	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	—	N-C ₂ H ₅	—	—	2.5	0.5

174	CH S	CHOCH ₃	CH ₃	N- <i>i</i> .C ₃ H ₇	—	0.5	≤ 2.5	≤ 1.25
140	CH S	CH ₃	CH ₃	N-C ₃ H ₇	—	—	< 2.5	< 0.125

第 1 表

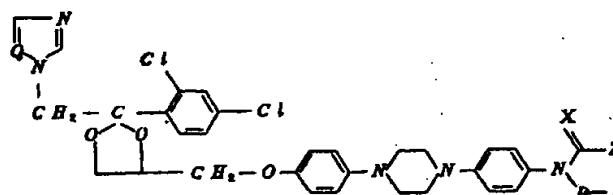


化合物 No.	Q	X	B	A	R ¹	ラットにおける 腫瘍発生率		大小胞菌感染	
						最少経口 投薬量 mg/kg	最少局所 的濃度 (%)	最少経口 投薬量 mg/kg	最少局所 的濃度 (%)
60	CH	O	C=O	CH ₃	C ₃ H ₇	2.5	0.1	5	0.5
6	N	O	C=O	CH ₃	CH ₃	2.5	0.05	—	—
5	N	O	C=O	CH ₃	<i>i</i> .C ₃ H ₇	1.25	0.05	10	0.25
25	CH	O	C=O	CH ₃	C ₃ H ₇	1.25	0.05	5	0.25
7	CH	O	C=O	CH ₃	CH ₃	—	0.05	—	—
8	N	O	C=O	CH ₃	<i>n</i> .C ₄ H ₉	0.31	0.05	10	0.125

9	N	O	C=O	CH ₂	n.C ₂ H ₇	1.25	0.03	5	0.125
10	CH	O	C=O	CH ₂	n.C ₂ H ₇	0.63	0.06	1.25	0.25
11	N	O	C=O	CH ₂	C ₂ H ₅	2.5	0.03	—	0.25
12	CH	O	C=O	CH ₂	n.C ₂ H ₇	2.5	0.1	5	0.5
152	N	O	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₇ , (CH ₂) ₂ CH	1.25	0.031	2.5	0.125
29	CH	O	CH ₂	C=O	i.C ₂ H ₇	—	0.125	1.25	0.25
30	N	O	CH ₂	C=O	n.C ₂ H ₇	—	0.5	0.31	0.1
31	CH	O	CH ₂	C=O	C ₂ H ₅	2.5	0.25	1.25	0.25
32	N	O	CH ₂	C=O	C ₂ H ₅	—	0.5	—	0.1
33	N	O	CH ₂	C=O	n.C ₂ H ₇	2.5	—	—	0.25
34	CH	O	CH ₂	C=O	n.C ₂ H ₇	—	—	—	0.25
26	N	O	CH ₂	C=O	CH ₂	—	—	—	0.25
27	CH	O	CH ₂	C=O	CH ₂	0.16	0.125	1.25	0.5
36	N	O	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅	1.25	<0.5	1.25	0.1
37	CH	O	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅	—	0.125	1.25	0.06
156	CH	S	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₇	2.5	—	<1.0	0.25

38	CH	O	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₇	2.5	0.5	1.25	0.1
154	CH	S	CH ₂	CH ₂	C ₂ H ₅ , (CH ₂) ₂ CH	—	0.5	—	0.25
39	N	O	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₇	1.25	0.03	0.5	0.06
40	CH	O	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₇	2.5	0.125	1.25	0.5
41	CH	O	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₇	2.5	0.5	1.25	0.25
42	N	O	CH ₂	CH ₂	i.C ₂ H ₇	2.5	0.06	<0.63	0.125
13	N	O	C=O	CH ₂ CH	H	—	<0.125	1.0	—
14	N	O	C=O	(CH ₂) ₂ C	H	—	0.25	5	0.5
35	N	O	CH ₂	CH ₂	CH ₂	—	<0.125	<1.0	<0.5
43	CH	O	CH ₂	CH ₂	CH ₂	<2.5	<0.125	2.5	0.5
44	N	O	CH ₂	CH ₂	n.C ₂ H ₇	—	0.1	2.5	0.06

第 1 表 (続き)

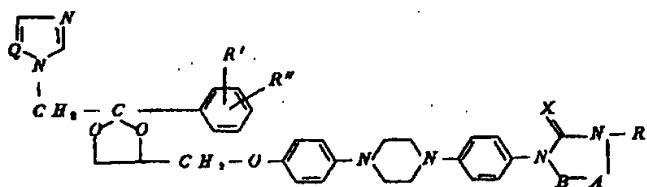


化合物 No.	Q	X	B	A	Z	ラットにおける 腫瘍発生率		大小細胞癌発生率	
						最少経口 投与量 mg/kg	最少局所 の濃度 (%)	最少経口 投与量 mg/kg	最少局所 の濃度 (%)
111	N	O	CO	N- <i>i</i> .C ₄ H ₉	N- <i>n</i> .C ₄ H ₉	—	0.5	—	0.5
112	N	O	CO	N- <i>n</i> .C ₄ H ₉	N- <i>n</i> .C ₄ H ₉	2.5	0.5	—	—
113	CH	O	CO	N-CH ₃	N-CH ₃	2.5	—	1.0	—
68	CH	O	CO	CH(CH ₃) ₂	N-CH ₃	—	0.125	1.0	—
69	N	O	CO	C(CH ₃) ₃	N-C ₂ H ₅	2.5	0.125	2.5	—
70	N	O	CO	C(CH ₃) ₃	N- <i>i</i> .C ₄ H ₉	2.5	0.063	1.25	0.125
71	N	O	CO	C(CH ₃) ₃	N-CH ₃	2.5	0.063	2.5	0.5
72	N	O	CO	C(CH ₃) ₃	N- <i>n</i> .C ₄ H ₉	1.25	—	—	—
3	CH	O	CO	C(CH ₃) ₃	NH	2.5	0.5	2.5	0.5
74	CH	O	CO	C(CH ₃) ₃	N-CH ₃	2.5	0.5	2.5	0.5
75	CH	O	CO	C(CH ₃) ₃	N-C ₂ H ₅	—	0.5	2.5	0.5
76	CH	O	CO	C(CH ₃) ₃	N- <i>n</i> .C ₄ H ₉	2.5	0.5	2.5	0.125
77	CH	O	CO	C(CH ₃) ₃	N- <i>i</i> .C ₄ H ₉	—	0.5	2.5	0.125
78	CH	O	CO	C(CH ₃) ₃	N- <i>n</i> .C ₄ H ₉	—	0.5	2.5	0.125
163	CH	S	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	N-C ₂ H ₅	N-C ₂ H ₅	—	0.5	<1.0	—
200	CH	O	CO	CO	N- <i>n</i> .C ₄ H ₉	—	—	1.0	0.5
199	CH	O	CO	CO	N- <i>i</i> .C ₄ H ₉	—	—	<1.0	0.5
183	N	O	CO	CO	N-CH ₃	—	—	1.0	0.5
184	N	O	CO	CO	N-C ₂ H ₅	2.5	0.5	1.0	0.5
15	N	O	CO	CH(CH ₃) ₂	O	—	0.5	1.0	0.5
16	N	O	CO	C-(CH ₃) ₃	O	—	<1.25	—	0.5
185	N	O	CO	CO	N- <i>n</i> .C ₄ H ₉	—	0.5	1.0	0.5

186	N	O	CO	CO	$N-i.C_2H_7$	-	-	≤ 2.5	≤ 0.125
79	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-(CH_2)_2O-C_2H_5$	-	0.5	≤ 2.5	≤ 0.125
80	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-(CH_2)_2-OC_2H_5$	-	0.5	≤ 2.5	0.5
181	N	O	CO	CO	$N-n.C_4H_9$	-	-	10	0.5
187	CH	O	CO	CO	$N-i.C_4H_9$	-	0.5	10	-
81	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-(CH_2)_2O-C_2H_5$	-	0.5	-	0.5
189	N	O	CO	CO	$N-n.C_2H_{11}$	-	-	≤ 10	-
82	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-(CH_2)_2O-i.C_4H_9$	-	-	≤ 10	≤ 0.5
83	CH	O	CH	$C(CH_3)_2$	$N-i.C_4H_9$	-	≤ 0.5	≤ 10	-
17	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	O	-	-	≤ 10	≤ 0.5
190	CH	O	CO	CO	$N-n.C_2H_{11}$	-	-	≤ 10	≤ 0.5
84	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-n.C_2H_{11}$	-	> 0.5	≤ 10	≤ 0.5
85	N	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-CH_2OCH_3$	≤ 2.5	≤ 0.5	≤ 10	≤ 0.5
191	N	O	CO	CO	$N-i.C_2H_{11}$	-	-	-	≤ 0.5
19	CH	O	CO	$CH(CH_3)_2$	O	-	≤ 0.5	≤ 10	≤ 0.5

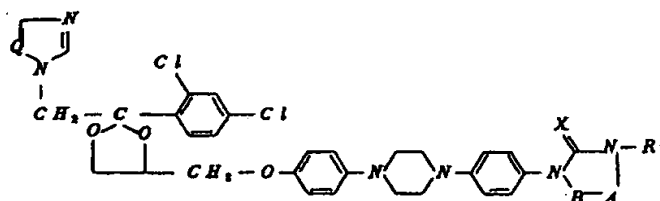
86	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-CH-C_2H_5$ (CH ₃)	-	≤ 0.5	≤ 10	≤ 0.5
87	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-CH-C_2H_5$ (CH ₃)	-	≤ 0.5	≤ 10	≤ 0.5
88	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-i.C_2H_{11}$	-	-	≤ 10	≤ 0.5
88	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-CH_2-\square$	-	≤ 0.5	≤ 10	≤ 0.5
92	CH	O	CO	$C(CH_3)_2$	$NCB_2CH=CH_2$	-	≤ 0.5	≤ 10	≤ 0.5
192	CH	O	CO	CO	$N-i.C_2H_{11}$	-	-	≤ 10	≤ 0.5
193	CH	O	CO	CO	$N-i.C_4H_9$	-	-	≤ 10	≤ 0.5
94	N	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-(CH_2)_2-OC_2H_5$	-	≤ 0.5	≤ 10	-
91	N	O	CO	$C(CH_3)_2$	$N-(CH_2)_2-O-i.C_4H_9$	≤ 2.5	≤ 0.5	≤ 10	≤ 0.5

第 Ⅱ 表 (続々)



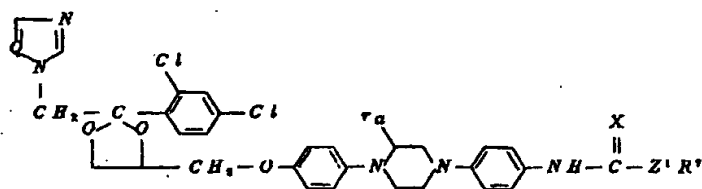
化合物 No	Q	X	B	A	R ¹	R', R''	ラットにおける 腫瘍発生率		大小細胞感染	
							最少経口 投薬量 mg/kg	最少局所 の濃度 (%)	最少経口 投薬量 mg/kg	最少局所 の濃度 (%)
194	CH	O	CO	CO	$-\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	2,4-Cl ₂	—	—	≤ 10	—
195	CH	O	CO	CO	n-C ₈ H ₁₇	2,4-Cl ₂	—	—	≤ 10	≤ 0.5
45	N	O	CH ₂	CH ₂	n-C ₈ H ₁₇	4-Cl	1.25	0.031	1.25	0.125
46	N	O	CH ₂	CH ₂	n-C ₈ H ₁₇	2-Br, 4-Cl	2.5	0.125	0.63	≤ 0.125
47	CH	O	CH ₂	CH ₂	n-C ₈ H ₁₇	4-F	—	0.5	—	0.5
48	N	O	CH ₂	CH ₂	n-C ₈ H ₁₇	2-Cl	—	≤ 0.125	2.5	0.5
49	N	O	CH ₂	CH ₂	n-C ₈ H ₁₇	4-Br	—	0.125	2.5	0.5

第 Ⅱ 表 (続き)



化合物 No	Q	X	B	A	R ¹	ラットにおける 随カンジ症		大小胞菌感染	
						最少経口 投薬量 mg/kg	最少局所 的濃度 (%)	最少経口 投薬量 mg/kg	最少局所 的濃度 (%)
106	CH	O	C=O	N-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	—	0.5	2.5	0.25
107	CH	O	C=O	N-n.C ₂ H ₅	n.C ₂ H ₅	1.25	0.25	2.5	0.5
108	N	O	C=O	N-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2.5	0.05	10	0.25
109	N	O	C=O	N-CH ₃	CH ₃	2.5	0.1	—	0.25
110	CH	O	C=O	N-n.C ₂ H ₅	n.C ₂ H ₅	2.5	0.5	2.5	0.5
111	N	O	C=O	N-n.C ₂ H ₅	n.C ₂ H ₅	2.5	0.125	10	0.25
112	N	O	C=O	N-n.C ₂ H ₅	n.C ₂ H ₅	1.25	0.25	—	—
113	CH	O	C=O	N-CH ₃	CH ₃	1.25	0.5	5	0.5

第 8 表



r_a は指示せぬ場合には水素である

中間体 No	Q	X	Z¹	R¹	ラットにおける 肺カンジダ症		大小胞菌感染	
					最少経口 投薬量 mg/kg	最少局所 的投薬 (%)	最少経口 投薬量 mg/kg	最少局所 的投薬 (%)
152	CH	O	O	CH₃	1.0	<0.5	<10	≤0.25
153	CH	O	O	C₂H₅	—	—	—	≤0.5
156	CH	S	NH	CH₃	2.5	—	—	—
158	CH	O	NH	CH₃	2.5	—	—	—
154	N	O	O	C₂H₅	2.5	—	—	—

2	CH	O	O	C₂H₅	2.5	—	—	—
155	N	O	O	CH₃	<0.63	<0.125	—	≤0.5
1	N	O	O	C₂H₅	2.5	—	—	~0.5
159	N	O	NH	CH₃	2.5	—	—	≥0.5
160	N	O	NH	C₂H₅	—	—	<10	~0.5
161	CH	O	NH	C₂H₅	2.5	—	5	—
157	CH	O	NH	n.C₄H₉	2.5	<0.125	~10	≤0.5
162	N	O	NH	n.C₄H₉	—	<0.125	~5	≤0.5
166	N	O	NH	(CH₂O)₃CH-CH₃	—	<0.5	<10	—
86	CH	O	N-C₂H₅	CH₂CH₂OH	—	≤0.5	5	~0.5
87	N	O	N-C₂H₅	CH₂CH₂OH	—	~0.125	~10	—
85	N	O	N-CH₃	CH₂CH₂OH	—	—	—	~0.5
100	CH	O	N-n.C₄H₉	CH₂CH₂OH	2.5	0.2	1.25	0.4
101	CH	O	N-n.C₄H₉	CH₂CH₂OH	—	0.25	5	0.25
88	N	O	N-n.C₄H₉	CH₂CH₂OH	—	0.125	5	—
89	N	O	N-n.C₄H₉	CH₂CH₂OH	—	0.25	1.25	0.25

90	N	O	$N-\delta.C_2H_7$	CH_2CH_2OH	—	0.25	10	—
91	N	O	$N-CH(CH_3)C_2H_5$	CH_2CH_2OH	—	0.25	—	—
92	N	O	$N-\delta.C_2H_5$	CH_2CH_2OH	—	0.125	5	—
93	N	O	$N-\delta.C_2H_{11}$	CH_2CH_2OH	2.5	0.125	5	~0.5
94	N	O	$N-CH_2CHC_2H_5$ CH_3	CH_2CH_2OH	—	0.063	10	0.25
95	N	O	$N-CH(C_2H_5)_2$	CH_2CH_2OH	—	<0.5	—	~0.5
98	N	O	$N-\pi.C_2H_{11}$	CH_2CH_2OH	2.5	0.125	1.25	0.25
96	N	O	$N-CH(CH_3)\pi.C_2H_7$	CH_2CH_2OH	≥ 2.5	0.125	5	0.25
110	CH	S	$N-CH(CH_3)C_2H_5$	CH_2CH_2OH	—	≤ 0.125	5	~0.5
109	CH	S	$N-C_2H_5$	CH_2CH_2OH	2.5	0.125	1.25	0.25
112	CH	S	$N-\delta.C_2H_7$	CH_2CH_2OH	—	0.125	2.5	—
113	CH	S	$N-\pi.C_2H_7$	CH_2CH_2OH	—	≤ 0.125	1.25	0.5
3	N	O	O	C_2H_5 $r_a=CH_3$	—	—	~10	0.5
111	CH	S	$N-\delta.C_2H_{11}$	CH_2CH_2OH	~2.5	0.5	5	≥ 0.5
115	N	S	$N-C_2H_5$	CH_2CH_2OH	>2.5	0.25	2.5	0.25
116	N	S	$N-CH(CH_3)C_2H_5$	CH_2CH_2OH	1.25	<0.125	5	~0.5
117	CH	S	$N-\pi.C_2H_5$	CH_2CH_2OH	2.5	≥ 0.5	5	0.25
118	N	S	$N-\pi.C_2H_7$	CH_2CH_2OH	—	0.25	1.25	0.25
103	N	O	$N-C_2H_5$	CH_2CH_2OH	2.5	0.5	—	—
120	CH	S	$N-CH_3$	CH_2CH_2OH	—	≤ 0.5	—	—
121	N	S	$N-\pi.C_2H_{11}$	CH_2CH_2OH	—	≤ 0.125	2.5	—
123	CH	S	$N-\pi.C_2H_{11}$	CH_2CH_2OH	—	<0.5	5	0.5
124	N	S	$N-CH_3$	CH_2CH_2OH	—	0.125	≥ 10	>0.5
125	CH	S	$N-CH(C_2H_5)_2$	CH_2CH_2OH	—	>0.5	5	~0.5
127	N	S	$N-CH(C_2H_5)_2$	CH_2CH_2OH	5	0.25	5	~0.5
128	N	S	$N-\pi.C_2H_5$	CH_2CH_2OH	<10	0.25	<10	<0.5
142	N	S	$N-CH_2C_2H_5$	$CH_2CH(OCH_3)_2$	—	0.5	10	0.5
143	CH	S	$N-C_2H_5$	$CH_2CH(OCH_3)_2$	—	0.5	2.5	0.5
141	CH	S	$N-CH_3$	$CH_2CH(OCH_3)_2$	—	0.5	2.5	0.125
140	N	S	$N-C_2H_5$	$(CH_3)_2NHC_2H_5$	—	0.5	10	—
144	CH	S	$N-CH-C_2H_5$ CH_3	$CH_2CH(OCH_3)_2$	—	0.5	10	0.5

145	N	S	$N-CH_3$	$CH_2CH(OCH_3)_2$	—	0.5	2.5	0.5
146	N	S	$N-C_2H_5$	$CH_2CH(OCH_3)_2$	2.5	0.25	1.25	0.125
147	CH	S	$N-4.C_2H_5$	$CH_2CH(OCH_3)_2$	—	0.5	—	0.5
149	N	S	$N-4.C_2H_5$	$CH_2CH(OCH_3)_2$	—	0.5	2.5	0.5
133	CH	S	$N-C_2H_5$	$(CH_3)_2OH$	—	—	2.5	—
132	CH	O	$N-4.C_2H_5$	H	—	0.5	2.5	—
134	N	S	$N-4.C_2H_5$	$(CH_3)_2OH$	—	0.5	1.0	0.5
135	CH	S	$N-4.C_2H_5$	$(CH_3)_2OH$	2.5	—	1.0	—
131	N	O	$N-4.C_2H_5$	H	2.5	≤ 1.25	≤ 2.5	0.5
179	CH	O	$N-4.C_2H_5$	H	—	≤ 0.5	≤ 1.0	—
177	N	O	$N-4.C_2H_5$	H	—	≤ 0.125	—	—
175	N	O	$N-4.C_2H_5$	H	—	—	—	≤ 0.5
174	N	O	$N-CHC_2H_5$ CH_3	H	—	—	—	≤ 0.5
173	CH	O	$N-4.C_2H_5$	H	2.5	—	—	≤ 0.5
172	CH	O	$N-4.C_2H_5$	H	—	—	—	≤ 0.5

171	CH	O	$N-4.C_2H_5$	H	< 2.5	—	—	< 0.5
169	CH	O	$N-(4-CH_3-C_2H_5)$	H	—	—	< 1.0	—

抗菌類及び抗バクテリア等性の観点においては、本発明は溶解性又は固体、半固体もしくは液体の希釈剤または担体の活性成分として式(1)、
 $(XII - a - 1)$ の化合物、その鹽付加塩またはその立体化学的異性体からなる価値ある組成物を提供し、そして加えて、本発明はかかる化合物(1)、(XII)またはその塩の抗菌類または抗バクテリアの有効量の使用によつて、菌類またはバクテリア増殖を防除する効果的な方法を提供する。適当な担体との混合物において、単独または他の治療的活性成分との配合物として、活性化合物(1)または(XII - a - 1)の有効量を含んでなる抗菌類及び抗バクテリア組成物は投与の通常経路に対して普通の製薬学的方法に従つて容易に製造することができる。好ましい組成物は投与単位当たり適当な担体との混合物として活性成分の有効量を含んでなる投与単位形態である。単位

は固体の担体、例えば澱粉、糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤等のいずれかを用いることができる。投与の容易さの理由により、錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口投与単位形態であり、この場合、明らかに固体の製薬学的担体を用いる。非経口用組成物に対しては、担体は通常、少なくとも大部分において、無菌の水からなるが、他の成分、例えば塩水溶液、グルコース溶液または塩水及びグルコース溶液の混合物からなる担体を該組成物の製造に用いることができる。また注射用懸濁液を製造することができ、この場合、適当な液体担体、懸濁剤等を用いることができる。水性組成物を製造する際に、式(1)の鹽付加塩が、対応する塩基型よりも水に対する溶解度が大きいために、明らかにより適している。

投与の容易さ及び投与量の均一性のために、投与単位形態において上記の薬剤組成物を調製物化

投与量当りの活性成分の量は広範囲に変えることができるが、活性成分約1乃至約500mg、殊に約10乃至約250mgからなる投与単位が好ましい。

本発明の薬剤組成物を製造するために、活性成分として塩基または鹽付加塩型における特定の化合物またはその複数の殺菌剤の有効量を製薬学的に許容し得る担体との十分な混合物として配合する。この担体は投与に望まれる調製物の形態に応じて、種々な形態をとることができる。これらの薬剤組成物は好ましくは経口、肛門部または非経腸的注射に適する一体となつた投与量が望ましい。例えば経口投与形態における組成物を製造する際に、普通の製薬学的媒質、例えば懸濁液、シロップ、エリキシル及び溶液の如き経口用液体調製物の場合には、水、グリコール、油、アルコール等、粉剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤の場合に

することが特に有利である。本明細書及び添付の特許請求の範囲に用いた如き投与単位形態とは一体となつた投与量として適する物理的に分離した単位を示し、各単位は必要な製薬学的担体との配合物として、所望の治療効果を生じるように計算された活性成分のあらかじめ決められた量を含む。かかる投与単位形態の例は錠剤(刻み目をつけられたまたは被覆された錠剤も含む)、カプセル剤、丸剤、粉剤包装、ウェーハー、注射溶液または懸濁液、茶さじ一杯分、大さじ一杯分等、及びその分けられた倍量である。投与単位当りの活性成分の量は約0.25mg乃至約100mg、好ましくは約0.5乃至約20mgである。

次の調製物は本発明に従い、動物及び人間の患者に全身的または局部的投与に適する投与単位形態における腫瘍性疾患の治療に対する代表的な組成物を例証するものである。

経口用ドロップ: 1ml当りシス-1-ブチル-3-〔4-〔4-〔4-〔2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル〕メトキシ〕フェニル〕-1-ピペラジニル〕フェニル〕-3,4-イミダゾリジノジオン(A.I.) 10mgからなる経口用ドロップを次の組成物から調製した。

A. I.	500g
2-ヒドロキシプロパノン酸	0.5g
ナトリウムサツカリン	1750g
ココア風味剤	2.5g
精製水	2.5g
ポリエチレングリコール、50gにするために	十分な量

A. I. を80~80℃で2-ヒドロキシプロパノン酸及びポリエチレングリコール1.5gに溶

4-ヒドロキシ安息香酸メチル	3.5g
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル	4g
注射用水、20gにするために	十分な量

4-ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピルを沸騰している注射用水約10gに溶解した。約50℃に冷却後、攪拌しながら2,3-ジヒドロキシブタンジオイン酸、その後A. I. を加えた。この溶液を密器に冷却し、20gにするために十分な量の注射用水を補足した。この溶液をろ過によつて滅菌し(U. S. P. XV p. 81)そして適当な容器に充填した。

経口用溶液: 茶さじ一杯(5ml)当りシス-1-〔4-〔4-〔4-〔2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル〕メトキシ〕フェニル〕-1-ピペラジニル〕フェニル〕-3-プロピル-2-イミダ

ゾリジノジオン5mgからなる経口用溶液20gを次の組成物から調製した。30~40℃に冷却後、ポリエチレングリコール35gを加え、この混合物を十分に攪拌した。次に精製水25g中のナトリウムサツカリンの溶液を加え、攪拌しながらココア風味剤及び50gにするために十分な量のポリエチレングリコールを加えた。生じた溶液を適当な容器に充填した。

注射溶液: 1ml当りシス-1-〔4-〔4-〔4-〔2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル〕メトキシ〕フェニル〕-1-ピペラジニル〕フェニル〕-3-プロピル-2-イミダゾリジノジオン2mgからなる非経口溶液20gを次の組成物から調製した。

A. I.	40g
2,3-ジヒドロキシブタンジオイン酸	20g

ゾリジノジオン5mgからなる経口用溶液20gを次の組成物から調製した。

A. I.	20g
2,3-ジヒドロキシブタンジオイン酸	10g
ナトリウムサツカリン	40g
1,2,3-プロパントリオール	12g
ソルビトール70%溶液	3g
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	9g
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル	1g
きいちどエッセンス	2ml
すぐりエッセンス	2ml

精製水、20gにするために 十分な量

4-ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピルを沸騰している精製水4gに溶解した。この溶液3gにす2,3-ジヒドロキシブタンジオイン酸、その後A. I. を溶解した。後者の溶液を前者の溶液の残りの部分と合併し、これに1,2

、3-プロパントリオール及びソルビトール溶液を加えた。ナトリウムサツカリンを水0.5gに溶解し、きいちご及びすぐりエッセンスを加えた。後者の溶液を前者の溶液と合瓶し、20gにするために十分な量の水を加え、生じた溶液を適当な容器に充填した。

フィニッシュ錠剤： 活性成分として各々10mgのシス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソ³ラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ビペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオンを含む10,000個の圧縮した錠剤を次の組成物から製造した。

錠剤芯：

A. I. ~	100g
ラクトース	870g

錠剤芯の製造：

A. I.、ラクトース及び澱粉の混合物を十分に混合し、その後水約200ml中のドデシル硫酸ナトリウム及びポリビニルピロリドンの溶液で湿らせた。この湿った粉末をふるいに渡し、乾燥し、再びふるいに通した。次に微結晶セルロース及び水素添加した植物油を加えた。全体を十分に混合し、そして圧縮して錠剤にした。

被覆：

変性エタノール75ml中のメチルセルロースの溶液にジクロロメタン150ml中のエチルセルロースの溶液を加えた。次にジクロロメタン75ml及び1,2,3-プロパントリオールを加えた。ポリエチレングリコールを溶解し、ジクロロメタン75mlに溶解した。後者の溶液を前者の溶液に加え、次にオクタデカノン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン及び溶解した色素懸濁液を加え、

澱粉	200g
ポリビニルピロリドン [コリドン (Kollidon) K90]	10g
微結晶性セルロース [アビスセル (Avicel)]	100g
ドデシル硫酸ナトリウム	5g
水素添加した植物油 [ステロナツクス (Sterotex)]	15g

被覆：

メチルセルロース [メトセル (Methocel) 60HG]	10g
エチルセルロース [エトセル (Ethocel) 22 cps]	5g
1,2,3-プロパントリオール	25ml
ポリエチレングリコール 600	10g
溶解した色素懸濁液 [オパズプレイ (Opaspray) K-1-2108]	30ml
ポリビニルピロリドン (ポビドン)	5g
オクタデカノン酸マグネシウム	25g

全体を均質化した。

かくして得られた混合物によつて錠剤を適当な被覆で被覆した。

坐薬： 各々3mgのシス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ビペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオンを含む100個の坐薬を次の組成物から製造した。

A. I. ~	0.3g
2,3-ジヒドロキシブタンジ オイン酸	3g
ポリエチレングリコール 400	25ml
表面活性剤 [スパン (Span)]	12g
トリグリセリド [ワイトスポール (Witepsol)]	

555)、800gにする
ために 十分な量

A、I. をポリエチレングリコール400中の
2,3-ジヒドロキシブタンジオイン酸の溶液に
溶解した。表面活性剤及びトリグリセリドを共に
溶解した。後者の混合物を前者の溶液と十分に混
合した。かくして得られた混合物を37~38℃
の強度で型に注ぎ、坐薬に成形した。

式(1)または(XI-a-1)の化合物の殺
菌剤の観点において、本発明は式(1)、(XI
-a-1)、その製剤上許容し得る添加塩また
はその立体化学的異性体型の殺菌剤的に有効量を
全身的または局部的に投与することによる、菌類
及び/またはバクテリアに起因する病気にかつ
ている定植動物における該菌類及びバクテリアの
発育の抑制及び/または除去方法を提供すること
が明白である。

以下の実施例は説明するためのものであり、本発

-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フ
エニル]-1-ビペラジニル]フエニル]カルバ
ミン酸フエニル49部(86%)を得た；融点
20&1℃(1)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジ
クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-
イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル
メトキシ]フエニル]-1-ビペラジニル]フエ
ニル]カルバミン酸フエニル；融点19&8℃(2)；
シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジ
クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-ドリ
アゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラ
ン-4-イル]メトキシ]フエニル]-3-メチ
ル-1-ビペラジニル]フエニル]カルバミン酸
フエニル；融点16&5℃(3)；及び
シス-[4-[4-[4-[2-(4-クロロ

明の範囲を限定するものではない。特記せぬ限り、
全ての部は重量部である。

実 施 例

A、中間体の製造

実施例 1

ピリジン100部及びジクロロメタン390部
中のフェニルカルボクロリデート1&5部の攪拌
された溶液にシス-4-[4-[4-[2-(2,4-
ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-
トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサ
ラン-4-イルメトキシ]フエニル]-1-ビペ
ラジニル]ベンゼンアミン49部を滴下した。系
加終了後、攪拌を室温で8時間続けた。水200
部及び石油エーテル140部を加えた。沈殿した
生成物を濾別し、順次水、2-プロパノール、2
,2'-オキシビスプロパン及びジクロロメタン
で洗浄し、乾燥し、シス-[4-[4-[4-[
2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1
H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)

フエニル]-2-(1H-1,2,4-トリアゾ
ル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-
4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ビペラジ
ニル]フエニル]カルバミン酸フエニル；融点
21&5℃(4)。

実施例 2

二硫化炭素1&6部、N,N'-メタンテトラ
イルビス[シクロヘキサミン]21部及びピ
リジン50部の攪拌され且つ冷却(氷浴)された
混合物にシス-4-[4-[4-[2-(2,4-
ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾ
ル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-
イルメトキシ]フエニル]-1-ビペラジニル]
ベンゼンアミン5&8部を加え、攪拌をまず氷浴中
で冷却しながら2時間、次に室温で1時間続けた。
2,2'-オキシビスプロパン4&8部を加え、生
成物を結晶させた。このものを濾別し、シリカゲ

ル上で溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて伊通によつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶させ、シス-1-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-4-(4-イソシアナトフェニル)ビペラジン2.8部(61%)を得た:融点165.4℃(6)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-1-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-4-(4-イソシアナトフェニル)ビペラジン:融点149.1℃(6)。

℃(6):

1-ブチル-3-(4-ニトロフェニル)-2-イミダゾリジノン:融点130.0℃(10);及び

1-(4-ニトロフェニル)-3-プロピル-2-イミダゾリジノン:融点128.2℃(11)。

実施例 4

2-[4-(4-アミノフェニル)アミノ]酢酸エチル塩2.7部、酢酸銨水物1.1部、炭酸水素ナトリウム0.98部、ジクロロメタン65部及び水50部の混合物を室温で30分間攪拌した。有機相を分離し、水で洗浄し、伊通し、そして蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノン及び2,2'-オキシビスプロパンの混合物から結晶させ、2-[4-(4-(アセチルアミノ)フェニル)アミノ]酢酸エチル1.9部(65%)を得た:融点119.5℃(12)。

実施例 3

1-(4-ニトロフェニル)-2-イミダゾリジノン2.1部、ヨードメタン1.6部、水酸化カリウム1.0部及びジメチルスルホキシド200部の混合物を室温で3時間攪拌した。更にヨードメタン1.6部及び水酸化カリウム1.0部を加えた。攪拌を一夜続けた。反応混合物に水300部を加え、全体を攪拌した。沈殿した生成物を伊別し、4-メチル-2-ペンタノンから結晶させ、1-メチル-3-(4-ニトロフェニル)-2-イミダゾリジノン1.65部(74%)を得た:融点214.1-215.5℃(7)。

また同様の方法で次のものを製造した:

1-エチル-3-(4-ニトロフェニル)-2-イミダゾリジノン:融点175.2℃(8);

1-(1-メチルエチル)-3-(4-ニトロフェニル)-2-イミダゾリジノン:融点161.7

実施例 5

2-[4-(4-(アセチルアミノ)フェニル)酢酸エチル]酢酸銨2.5部、1-イソシアナトブタン2.0部、N,N-ジメチル-4-ピリジンアミン2部及びトリクロロメタン300部の混合物を攪拌し、そして48時間還流させた。反応混合物を蒸発させ、残渣をジメチルベンゼン180部中で8時間攪拌し且つ還流させた。冷却後、沈殿した生成物を伊別し、2-プロパノールで洗浄し、N-[4-(3-ブチル-2,4-ジオキサ-1-イミダゾリジニル)フェニル]アセトアミド25.5部(88%)を得た:融点192.8℃(13)。

また同様の方法で次のものを製造した:

N-[4-(3-メチル-2,4-ジオキサ-1-イミダゾリジニル)フェニル]アセトアミド:

融点262.7℃(14);

N-[4-(3-(1-メチルエチル)-2,4

- ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル] フェニル] アセトアミド ; 融点 21.5°C (15) ;

N - [4 - (3 - エチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) フェニル] アセトアミド ; 融点 $25.0.5^{\circ}\text{C}$ (16) ;

及び *N* - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 - プロピル - 1 - イミダゾリジニル) フェニル] アセトアミド ; 融点 $21.2.3^{\circ}\text{C}$ (17) 。

実施例 6

1 - エチル - 3 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - イミダゾリジノン 12 部、エタノール中のチオフェンの 4 % 溶液 1 部及びメタノール 200 部の混合物を木炭に担持させた 10 % パラジウム触媒 8 部と共に常圧及び重塩で水素添加した。計算量の水素を吸収した後、触媒を分別し、母液を蒸発させた。残液を 2 , 2' - オキシビスプロパンから結晶させた。生成物を分別し、乾燥し、1 -

合物に溶解した。母液を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、生成物をトリクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、伊過し、そして蒸発させ、1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - プロピル - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン 15 部 (90 %) を得た ; 融点 $13.2.2^{\circ}\text{C}$ (23) 。

また同様の方法で次のものを製造した :

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン ; 融点 $10.2.4^{\circ}\text{C}$ (24) ;

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - メチル - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン ; 融点 $20.1.5^{\circ}\text{C}$ (25) ;

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - エチル - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン ; 融点 $14.2.3^{\circ}\text{C}$ (26) ; 及び

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - プチル - 2 ,

(4 - アミノフェニル) - 3 - エチル - 2 - イミダゾリジノン (18) 2.6 部 (93 %) を得た。

また同様の方法で次のものを製造した :

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (1 - メチルエチル) - 2 - イミダゾリジノン (19) ;

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - プチル - 2 - イミダゾリジノン (20) ;

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - プロピル - 2 - イミダゾリジノン (21) ; 及び

1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - イミダゾリジノン (22) 。

実施例 7

N - [4 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 - プロピル - 1 - イミダゾリジニル) フェニル] アセトアミド 12.5 部及び炭酸塩 480 部の混合物を 5 時間攪拌し且つ還流させた。この反応混合物を冷却し、沈殿した生成物を分別し、メタノール及び水の混

4 - イミダゾリジンジオン ; 融点 $11.4.8^{\circ}\text{C}$ (27) 。

実施例 8

N , *N* - ビス (2 - クロロエチル) - 4 - メトキシベンゼンアミン 16.5 部、1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - メチル - 2 - イミダゾリジノン 12.5 部、炭酸水素ナトリウム 11 部及び 1 - プタノール 240 部の混合物を 24 時間攪拌し且つ還流させた。冷却後、水 100 部を加え、全体を攪拌した。沈殿した生成物を分別し、水及び 1 - プタノールで洗浄し、1 - [4 - (4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ビベラジニル) フェニル] - 3 - メチル - 2 - イミダゾリジノン 17.5 部 (73 %) を得た ; 融点 $24.0.9 - 24.1.0^{\circ}\text{C}$ (28) 。

また同様の方法で次のものを製造した :

1 - [4 - (4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 -

ビペラジニル]フエニル]-3-(1-メチルエ
 テル)-2, 4-イミダゾリジンジオン: 融点
 214.2℃(29):

3-エチル-1-[4-[4-(4-メトキシフ
 エニル)-1-ビペラジニル]フエニル]-2,
 4-イミダゾリジンジオン: 融点228.0℃
 (30):

3-ブチル-1-[4-[4-(4-メトキシフ
 エニル)-1-ビペラジニル]フエニル]-2,
 4-イミダゾリジンジオン: 208.7℃(31):
 1-[4-[4-(4-メトキシフエニル)-1-
 -ビペラジニル]フエニル]-3-メチル-2,
 4-イミダゾリジンジオン: 融点258.7℃
 (32):

1-[4-[4-(4-メトキシフエニル)-1-
 -ビペラジニル]フエニル]-3-プロピル-2
 4-イミダゾリジンジオン: 融点204.8℃

ビペラジニル]フエニル]カルバミン酸フエニル
 8部、[1(1-メチルエチル)アミノ]酢酸エ
 テル8部、N,N-ジメチル-4-ピリジンア
 ミン1物及び1,4-ジオキサソ200部の混合
 物を一夜攪拌し且つ還流させた。この混溶液を水
 で飽和させ、そして放冷した。この溶液を水に庄
 ぎ、トリクロロメタンで抽出した。抽出液を水で
 洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残
 液をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメ
 タン及びメタノール(98:2容量部)の混合物
 を用いて、伊過によつて精製した。伊液を蒸発さ
 せ、残液をメチルベンゼンから結晶させ、3-
 [4-[4-(4-メトキシフエニル)-1-ビ
 ペラジニル]フエニル]-1-(1-メチルエチ
 ル)-2, 4-イミダゾリジンジオン3.7部
 (73%)を得た: 融点193.7℃(38)。

[4-[4-(4-メトキシフエニル)-1-

(33):

1-エチル-3-[4-[4-(4-メトキシフ
 エニル)-1-ビペラジニル]フエニル]-2-
 イミダゾリジンジオン: 融点246.3℃(34):
 1-[4-[4-(4-メトキシフエニル)-1-
 -ビペラジニル]フエニル]-3-(1-メチル
 エチル)-2-イミダゾリジノン: 234.5℃
 (35):

1-ブチル-3-[4-[4-(4-メトキシフ
 エニル)-1-ビペラジニル]フエニル]-2-
 イミダゾリジノン: 融点240.4℃(36): 及
 び

1-[4-[4-(4-メトキシフエニル)-1-
 -ビペラジニル]フエニル]-3-プロピル-2
 -イミダゾリジノン: 融点252.0℃(37)。

実施例 9

[4-[4-(4-メトキシフエニル)-1-

ビペラジニル]フエニル]カルバミン酸フエニル
 24部、エチルN-ブチルグリシン15.9部、N
 ,N-ジメチル-4-ピリジンアミン8部及び1
 ,4-ジオキサソ200部の混合物を一夜攪拌し
 且つ還流させた。次に水を加え、攪拌をしばらく
 続けた。反応混合物を冷却し、水に庄ぎ、全体を
 攪拌した。沈殿した生成物を伊別し、水で洗浄し、
 トリクロロメタン150部に溶解した。この溶液
 をシリカゲル3部と共に30分間攪拌した。シリ
 カゲルを伊別し、伊液を蒸発させた。残液をブタ
 ノールから結晶させた。生成物を伊別し、真空下
 にて60℃で乾燥し、1-ブチル-3-[4-
 [4-(メトキシフエニル)-1-ビペラジニル]
 フエニル]-2, 4-イミダゾリジンジオン2.3
 部を得た: 融点183.7℃(39)。

実施例 10

1-(4-イソオシアナトフエニル)-4-

(4-メトキシフェニル)ピペラジン15部、2,2-ジメトキシ-N-メチルエタンアミン85部及びジクロロエタン195部の混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させ、残液を4-メチル-2-ペンタノン中で溶解した。生成物を分別し、乾燥し、 $N-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-N-メチルチオウレア$ 19.4部(95%)を得た；融点155.0℃(40)。

また同様な方法で次のものを製造した：

$N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-エチル-N'-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]チオウレア$ (41)；

$N-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラ$

ジニル]フェニル]チオウレア 1.7部を加えた。全体を3時間攪拌し且つ還流させた。反応混合物を蒸発させた。残液をメタノール及び水の混合物に溶解した。この溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残液をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(98:2容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残液を2-プロパノールから結晶させた。生成物を分別し、乾燥し、 $4-[4-[4-(3-ブチルテトラヒドロ-1,$

ジニル]フェニル]-N-(1-メチルエチル)チオウレア；融点139.7℃(42)；及び
 $N-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-N-(1-メチルプロピル)チオウレア$ ；融点140℃(43)。

実施例 11

4-[1-(4-イソチオシアナトフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン]10部、3-(ブチルアミノ)-1-プロパノール6.2部及びジクロロメタン130部の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残液を2-プロパノール中で溶解した。生成物を分別し、 $N-ブチル-N-(3-ヒドロキシプロピル)-N'-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]チオウレア$ 12.7部(92%)を得た；融点152.9℃(44)。

3-チアジン-2-イリデン)アミノ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]チオウレア 0.6部(38%)を得た；融点142.0℃(45)。

実施例 12

1-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3-プロピル-2-イミダゾリジノン7部及び48%臭化水素酸溶液22.5部の混合物を5時間攪拌し且つ還流させた。冷却後、沈殿した生成物を分別し、2-プロパノールで洗浄し、メタノール及び水の混合物に溶解した。この溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。生成物をトリクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残液をジクロロメタン中で溶解した。生成物を分別し、乾燥し、 $1-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3-プロピル-2-イミダゾリジノン$ (46) 6

部(89%)を得た。

また同様の方法で次のものを製造した：

1-エチル-3-[4-[⁽⁴⁾4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2-イミダゾリジノン；融点+300℃(分解)(47)；

1-ブチル-3-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2-イミダゾリジノン；融点217.5℃(48)；

1-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-(1-メチルエチル)-2-イミダゾリジノン；融点250.0℃(49)；

1-ブチル-3-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(50)；

8-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1-(1-メチ

(55)；

1-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン(56)；及び

1-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-メチル-2-イミダゾリジノン(57)。

実施例 13

ガス状臭化水素を水中の48%臭化水素酸の溶液150部に吹き込んだ。N-[2,2-ジメトキシエチル]-N'-[4-[4-[4-メトキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N-(1-メチルエチル)チオウレア183部を加え、全体を室温で1時間、次に室温で2時間攪拌した。一夜冷却した後、沈殿した生成物を分別し、2-プロパノールで洗浄し、メタノール及び水の混合物に溶解した。この溶液を炭酸

ルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン；融点244.1℃(51)；

1-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-プロピル-2,4-イミダゾリジンジオン；融点210.9℃(52)；

1-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-(1-メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン；融点249℃(53)；

3-エチル-1-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；融点287.1℃(54)；

3-ブチル-1-[4-[4-[4-ヒドロキシフェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；融点312.2℃

水素ナトリウム溶液で中和した。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残液をメタノール中で沸騰させた。冷却後、生成物を分別し、シリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(98:2容量部)の混合物を用いてカラムクロマトグラフィーによって精製した。純フラクシオンを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残液を1-ブタノールから結晶させた。生成物を分別し、そして乾燥し、4-[4-[4-[4-[3-(1-メチルエチル)-2-(3β)-チアゾルイリデン]アミノ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル10.5部(68%)を得た；融点215.7℃(58)。

実施例 14

ガス状臭化水素を水中の48%臭化水素酸溶液150部及び亜硫酸ナトリウム1部の攪拌された

混合物に吹き込んだ。 $N-(2,2\text{-ジメトキシエチル})-N-[4-[4-(4\text{-メトキシフェニル})-1\text{-ピペリジニル}]フェニル]-N\text{-メチルチオウレア}$ 16.5部を加え、全体を3時間攪拌し且つ還流させた。冷却後、沈殿した生成物を伊別し、2-プロパノールで洗浄し、メタノール及び水の混合物に溶解した。この溶液を炭酸水素ナトリウムで処理した。生成物をジクロロメタンで抽出した。沈殿した生成物を伊別し、シリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(98:2容積部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣をトリクロロメタン中で溶解した。生成物を伊別し、乾燥し、 $4-[4-[4-[3\text{-メチル-2(3H)-チアゾリイリデン}]\text{アミノ}]フェニル]-1\text{-ピペラジニル}]フェノール$ 6部(44%)

Iを伊別し、水で洗浄し、別に置いて置いた。伊液をまず4-メチル-2-ペンタノンで2回、次にトリクロロメタンで3回抽出した。4-メチル-2-ペンタノン層を乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣を2-プロパノールと共に攪拌した。沈殿した生成物IIを伊別し、別に置いて置いた。トリクロロメタン層を乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣を2-プロパノール中で攪拌した。沈殿した生成物を伊別し、別に置いて置いた生成物I及び生成物IIと共に、シリカゲル上で、溶離剤としてジクロロメタン、エタノール及び水酸化アンモニウム(98.5:1:0.5容積部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を2,2'-オキシビスプロパン及び2-プロパノールから結晶させた。生成物を伊別し、乾燥し、 $1-(2\text{-プロモ-4-クロロフ}$

エン)を 得た；融点225℃(59)。

また同様の方法で次のものを製造した：

$4-[4-[4-[3\text{-エチル-2(3H)-チアゾリイリデン}]\text{アミノ}]フェニル]-1\text{-ピペラジニル}]フェノール$ ；融点198.6℃(60)；及び

$4-[4-[4-[3-(1\text{-メチルプロピル})-2(3H)-チアゾリイリデン}]\text{アミノ}]フェニル]-1\text{-ピペラジニル}]フェノール$ ；融点160℃(61)。

実施例 15

$1-[2-(2\text{-プロモ-4-クロロフェニル})-1,3\text{-ジオキサラン-2-イル}]メチル-1H-1,2,4\text{-トリアゾール}$ 456部及び濃塩酸1584部の混合物を4時間攪拌し且つ還流させた。全体を50%水酸化ナトリウム溶液で処理した。しばらく攪拌した後、沈殿した生成物

エン) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) エタノン (62) 17部を得た。

実施例 16

1, 2, 3 - プロパントリオール 80部、 $1-(2\text{-プロモ-4-クロロフェニル})-2-(1H-1,2,4\text{-トリアゾール-1-イル})$ エタノン 25部、メタンスルホン酸 296部及びベンゼン 180部の混合物を5時間攪拌し且つ還流させた。全体を室温で一夜攪拌した。この反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液に滴下した。生成物をトリクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン、ヘキサン及びメタノール(46:46:8容積部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィー(HPLC)によつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させ、シス-2-

(2-ブromo-4-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノール13部(43%)を得た；融点150℃(63)。

また同様の方法で次のものを製造した：

残液として(シス+トランス)-2-(4-ブromoフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノール(64)；

残液としてシス-2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノール(65)。

実施例 17

(シス+トランス)-2-(2-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メ

4-メタノールベンゾエート(エステル)(66)19部(38%)を得た。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-2-(4-ブromoフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールベンゾエート(エステル)(67)。

実施例 18

シス-2-(2-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールベンゾエート(エステル)17部、50%水酸化ナトリウム溶液35部、水150部及び1,4-ジオキサン300部の混合物を30分間攪拌し且つ還流させた。冷却後、反応混合物を水に注いだ。生成抽出液を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。物をメチルベンゼンで抽出した。残液を2,2-

-オキシビスプロパン中で分解した。生成物を伊

タノール37部、ピリジン500部及びジクロロメタン650部の攪拌された混合物に20℃以下の温度で塩化ベンゾイル37部を添加した。添加終了後、攪拌を室温で3時間続けた。反応混合物を水に注ぎ、この溶液を炭酸水素ナトリウムで処理した。生成物をトリクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残液をシリカゲル上で、溶剤としてまずヘキサン、トリクロロメタン及びメタノール(60:33:2容量部)の混合物、次にヘキサン、トリクロロメタン及びメタノール(93:5:1.5容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィー(HPLC)によつて2回精製した。純フラクション(シス-異性体)を捕集し、溶剤を蒸発させ、残液としてシス-2-(2-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン

別し、乾燥し、シス-2-(2-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノール11部(88%)を得た；融点87.2℃(68)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-2-(4-ブromoフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールエタノジオエート(1:1)；融点165.5℃(69)。

実施例 19

シス-2-(2-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノール11部、ピリジン150部及びジクロロメタン195部の攪拌された混合物にメタンスルホンクロライド6部を加えた。攪拌を室温で3時間行つた。反応

混合物を水に注ぎ、生成物をトリクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣を2, 2'-オキシビスプロパン及び4-メチル-2-ペンタノン中で分解した。生成物を伊別し、乾燥し、シス-2-(2-クロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)13.6部(98%)を得た；融点100.0℃(70)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)(71)；

シス-2-(4-ブロモフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-

1, 3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)エタンジオエート(1:1)(72)；

シス-2-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)(73)；

シス-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)(74)；及び

シス-2-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)エタンジオエート(1:1)(75)。

実施例 20

a) 水11.9部に攪拌し且つ冷却しながら硫

酸11.5部を滴下した。次いで $d_4^{20} = 1.0782$ の1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)スルホニル)ピペラジン4.6部を一部づつ加え、添加終了後、全体を20時間攪拌し且つ還流させた。冷却後、反応混合物を碎氷上に注いだ。全体を15N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、4-メチル-2-ペンタノンで3回抽出した。合収した抽出液を炭酸カリウム上で乾燥し、そして蒸発させた。油状の残渣を真空中で蒸留し、油状の1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピペラジン1.7部を得た；沸点144~147℃/0.3 mm Hg； $n_D^{20} = 1.5633$ ； $d_4^{20} = 1.0782$ (76)。

b) 1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピペラジン4.3部及び水中の4.8%臭化水素酸溶液3.75部の混合物を一夜攪拌し且つ還流させた。反応混合物を蒸発させ、残渣を2-プロパ

ノールから結晶させた。生成物を伊別し、乾燥し、4-(2-メチル-1-ピペラジニル)フェノール二臭化水素酸塩(77)7.2部(97%)を得た。

c) 4-(2-メチル-1-ピペラジニル)フェニル二臭化水素酸塩6.9部、炭酸水素ナトリウム5.0部、水50.0部及びトリクロロメタン45.0部の攪拌された混合物に酢酸無水物2.1部を加えた。攪拌を室温で1時間続けた。有機相を分離し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣を希釈水酸化ナトリウム溶液に溶解し、そして一夜攪拌した。全体を酢酸及び炭酸水素ナトリウムで中和した。沈殿した生成物を伊別し、4-メチル-2-ペンタノン中で分解した。生成物を伊別し、3-プロパノールから結晶させ、1-アセチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチルピペラジン2.8.8部を得た；融点175.9℃

アゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン(82) 1.4部(100%)を得た。

実施例 21

1-ブチル-3-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン4部、シス-2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)エタジオエート(1:1)6.2部、炭酸カリウム10.0部及び1-プロパノール180部の混合物を1週間攪拌し且つ還流させた。冷却後、反応混合物を水で希釈した。生成物をジクロロメタンで3回抽出した。合液した抽出液を乾燥し、伊過し、真空下で蒸発させた。残渣をアセト

ニトリル中で溶解した。沈殿した生成物を伊別し、シリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶させ、シス-[4-[4-(⁽⁴⁾2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸プロピル2.5部(88%)を得た；融点210.7℃(83)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-[4-[4-[4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジ

ニル]フェニル]カルバミン酸プロピル；融点216.4℃(84)。

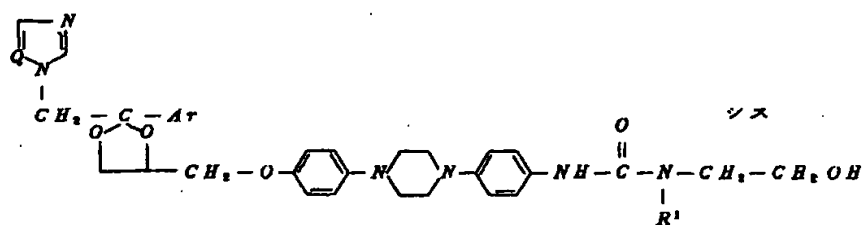
実施例 22

2-(メチルアミノ)エタノール2部、シス-[4-[4-[4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸フェニル10部及び1,4-ジオキササン150部の混合物を4時間攪拌し且つ還流させた。この反応混合物に2,2'-オキシビスプロパン35部を加えた。生成物を結晶させた。この結晶を伊別し、2-プロパノン中で溶解した。生成物を伊別し、乾燥し、シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メ

トキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)-N'-メチルウレア9部(93%)を得た；融点185.4℃(85)。

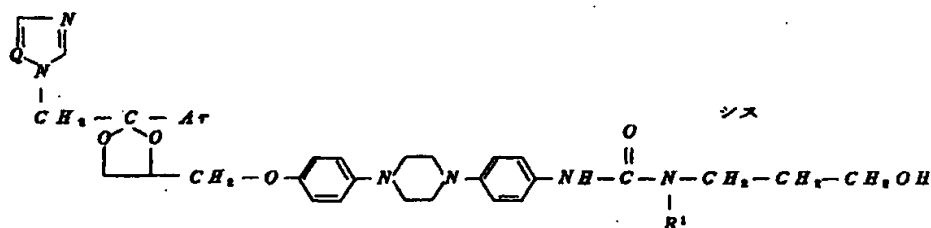
同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した：





中間体No	Q	Ar	R ¹	融点℃
(86)	CH	2,4-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅	137.4
(87)	N	2,4-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅	159.8
(88)	N	2,4-ジクロロフェニル	n-C ₃ H ₇	157.8
(89)	N	2,4-ジクロロフェニル	n-C ₄ H ₉	151.9
(90)	N	2,4-ジクロロフェニル	(CH ₃) ₂ CH	176.8
(91)	N	2,4-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅ (CH ₃)CH	176.5
(92)	N	2,4-ジクロロフェニル	i-C ₄ H ₉	136.5
(93)	N	2,4-ジクロロフェニル	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₃	162.7
(94)	N	2,4-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅ (CH ₃)CHCH ₃	136.8
(95)	N	2,4-ジクロロフェニル	(C ₂ H ₅) ₂ CH	174.3
(96)	N	2,4-ジクロロフェニル	n-C ₃ H ₇ (CH ₃)CH	139.4
(97)	CH	2,4-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅ (CH ₃)CH	190.0
(98)	N	2,4-ジクロロフェニル	n-C ₃ H ₇	159.5
(99)	CH	2,4-ジクロロフェニル	H	201.2
(100)	CH	2,4-ジクロロフェニル	n-C ₄ H ₉	168.6
(101)	CH	2,4-ジクロロフェニル	n-C ₃ H ₇	166.2
(102)	CH	2,4-ジクロロフェニル	CH ₃	170.2
(103)	N	2,4-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅	106.1- 120.2

また同様の方法で次のものを製造した：



中間体%	Q	Ar	R ¹	融点℃
(104)	CH	2,4-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅	145.2
(105)	N	2,4-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅	—

実施例 23

2,2-ジメトキシエタンアミン5部、シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸フェニル22部及び1,4-ジオキサラン250部の混合物を一夜撹拌し且つ還流させた。反応混合物を約50℃に冷却し、活性炭で処理した。活性炭を伊別し、伊液を2,2'-オキシビスプロパンで飽和させた。沈殿した生成物を伊別し、2-プロパノールから結晶させ、シス-フェニル[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N-(2,2-ジメ

トキシエチル)ウレア16部(71%)を得た：融点151.7℃(106)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-(2,2-ジメトキシエチル)ウレア(107)。

実施例 24

2-(フェニルアミノ)エタノール22部、シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸フェニル10部、N,N-ジメチル-4-ピリジンアミン2部及び1,4-

- ジオキサン 200 部の混合物を一夜攪拌し且つ
 還流させた。反応混合物を冷却し、水に注いだ。
 生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水
 で洗浄し、乾燥し、伊通し、そして蒸発させた。
 残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロ
 ロメタン及びメタノール (99:1 容量部) の混合
 物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて
 精製した。純フラクションを精集し、溶離剤を蒸
 発させた。残渣を 4-メチル-2-ペンタノン
 (活性炭) から 2 回結晶させ、シス-[4-[4-
 [4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-
 (1H-イミダゾル-1-イルメチル)
 -1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェ
 ニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバ
 ミン酸 2-(フェニルアミノ)エチル 2.8 部
 (86%) を得た; 融点 188.1°C (108)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-
 -ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル
 -1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-
 -イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニ
 ル]フェニル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)
 -N'-(1-メチルプロピル)チオクレア; 融
 点 173.4°C (110)。

実施例 26

2-(3-メチルブチル)アミノ)エタノール 5 部、シス-1-[4-[4-[2-(2,4-ジ
 クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-
 -イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イ
 ル]メトキシ]フェニル]-4-(4-イソチオ
 シアナトフェニル)ピペラジン 20 部及びジク
 ロメタン 390 部の混合物を室温で 1 時間攪拌し
 た。反応混合物を蒸発させ、残渣を 4-メチル-

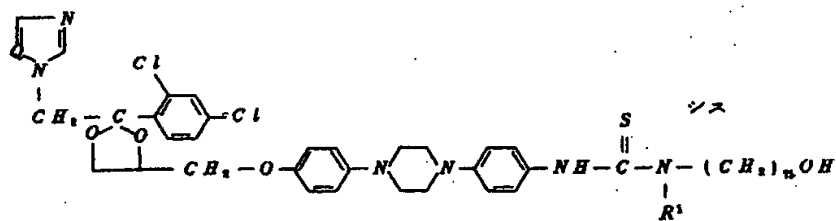
実施例 25

2-(エチルアミノ)エタノール 1.8 部、シス
 -1-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニ
 ル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)
 -1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]
 フェニル]-4-(4-イソチオシアナトフェニ
 ル)ピペラジン 10 部及びエタノール 160 部の
 混合物を全ての固体が溶液になるまで攪拌した。
 攪拌した際、反応混合物を放冷した。結晶した生
 成物を伊別し、乾燥し、シス-N-[4-[4-
 [4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-
 (1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1
 ,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェ
 ニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-
 エチル-N'-(2-ヒドロキシエチル)チオク
 レア 9 部 (79%) を得た; 融点 171.5°C
 (109)。

2-ペンタノンから結晶させた。生成物を伊別し、
 乾燥し、シス-N'-[4-[4-[4-[2-
 -(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-
 イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキ
 サラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-
 ピペラジニル]フェニル]-N-(2-ヒドロキ
 シエチル)-N-(3-メチルブチル)チオクレ
 ア 12.7 部 (81%) を得た; 融点 166.0°C
 (111)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用
 いて、また次のものを製造した:





中間体No	Q	n	R ¹	融点 °C
(112)	CH	2	(CH ₂) ₃ CH	157.7
(113)	CH	2	n-C ₈ H ₇	155.1
(114)	CH	2	i-C ₈ H ₉	170.0
(115)	N	2	C ₂ H ₅	172.6
(116)	N	2	C ₂ H ₅ (CH ₂) ₂ CH	162.3
(117)	CH	2	n-C ₈ H ₉	150.4
(118)	N	2	n-C ₈ H ₇	178.5-178.9
(119)	N	2	(CH ₂) ₃ CH	190.0
(120)	CH	2	CH ₃	152.5
(121)	N	2	n-C ₈ H ₁₁	154.7
(122)	N	2	(CH ₂) ₃ CHCH ₃	150.0
(123)	CH	2	n-C ₈ H ₁₁	152.1
(124)	N	2	CH ₃	175.2
(125)	CH	2	(C ₂ H ₅) ₂ CH	181.4
(126)	CH	2	C ₂ H ₅ (CH ₂) ₂ CHCH ₃	165.0
(127)	N	2	(C ₂ H ₅) ₂ CH	162.8
(128)	N	2	n-C ₈ H ₉	144.9
(129)	N	2	n-C ₈ H ₇ (CH ₂) ₂ CH	118.7
(130)	N	2	C ₂ H ₅ (CH ₂) ₂ CHCH ₃	120.0
(131)	N	2	i-C ₈ H ₁₁	—
(132)	N	3	C ₂ H ₅	162.6
(133)	CH	3	C ₂ H ₅	165.0
(134)	N	3	n-C ₈ H ₉	147.5
(135)	CH	3	n-C ₈ H ₉	172.9
(136)	CH	3	i-C ₈ H ₇	156.4

実施例 27

2-(フェニルアミノ)エタノール4部、シス-1-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-4-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン10部、*N,N*-ジメチル-4-ピリジンアミン1部及びジクロロメタン89部の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を蒸発させた。残渣を2-プロパノンから結晶させた。生成物を分別し、乾燥し、シス-*N*-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-*N'*-(2-ヒドロキシエチル)-*N'*-フェニルチオウレア10.5部(86%)を得た。融点131.7

溶離剤を蒸発させ、残渣としてシス-*N'*-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-*N*-(2-ヒドロキシエチル)-*N*-フェニルチオウレア(138)10部(82%)を得た。

実施例 28

1*H*-イミダゾール-2-メタンアミン二塩酸塩17部、ベンズアルデヒド10.7部、メタノール中の4%チオフェン溶液2部、酢酸カリウム20部及びメタノール200部の溶液を木炭に担持させた5%白金触媒2部によつて常圧及び50℃で水素添加した。計算量の水素を吸収した後、触媒を分別し、母液を蒸発させた。残渣を水に溶解し、この溶液を水酸化アンモニウムで処理した。

℃(137)。

実施例 28

2-(フェニルアミノ)エタノール10部及びシス-1-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-4-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン10部の混合物を全てが溶液になるまで攪拌し且つ加熱した。全体を50℃で一晩攪拌した。残渣をトリクロロメタン及びメタノール(90:10容量部)の混合物に採り入れた。この溶液を希塩酸で2回、炭酸水素ナトリウム溶液で1回洗浄した。混合物を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、

生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、伊過し、蒸発させ、残渣として*N*-(フェニルメチル)-1*H*-イミダゾール-2-メタンアミン(138)15部(80%)を得た。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-*N'*-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-*N*-エチル-*N*-[2-(エチルアミノ)エチル]ウレア；融点149.6℃(140)

実施例 30

2,2-ジメトキシ-*N*-メチルエタンアミン21部、シス-1-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イ

ル]メトキシ]フエニル]-4-(4-イソチオシアナトフエニル)ピペラジン10部及びジクロロメタン180部の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣をメタノールから結晶させた。生成物を分別し、乾燥し、シス-N'-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-メチルチオウレア118部(97.8%)を得た；融点164.6℃(141)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-N'-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-

4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-メチルチオウレア；融点139.2℃(145)；

シス-N'-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-エチルチオウレア；融点139.5℃(146)；

シス-N'-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジ

ニル]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-フエニルチオウレア；融点129.7℃(142)；

シス-N'-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-エチルチオウレア；融点115.4℃(148)；

シス-N'-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(1-メチルプロピル)チオウレア；融点144.0℃(144)；

シス-N'-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(1-メチルエチル)チオウレア；融点142.9℃(147)；

残渣としてシス-N'-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(1-メチルプロピル)チオウレア(148)；及び

シス-N'-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(1-メチルエチル)チオウレア-水和物；融点128.1℃(149)。

実施例 31

シス- N -[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1-メチルヒドラジンカルボチオアミド19.5部中のメチルヒドラジン0.91部の攪拌された混合物にシス-1-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-4-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン10部を加えた。全体を1時間攪拌した。反応混合物を蒸発させた。残渣をメタノール中で溶解した。生成物を伊別し、1-ブタノールから結晶させた。生成物を伊別し、乾燥し、シス- N -[4-[4-[4-[2-

(それぞれ9.9:1及び9.75:2.5容量部)の混合物を用いて、クロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣をメタノールから結晶させ、シス- N '-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]- N,N -ジメチルチオクレア7.2部(5.8%)を得た：融点185.0℃(1.51)。

実施例 32

ピリジン50部中のシス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン5部の攪拌され

(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニルエ-1-メチルヒドラジンカルボチオアミド7.2部(6.7%)を得た：融点171.3℃(1.50)。

実施例 32

N,N -ジメチル- N' -(1-メチルプロピル)メタンヒドラゾンアミド5.2部、シス-1-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-4-(4-イソチオシアナトフェニル)ピペラジン12.5部及びトリクロロメタン300部の混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール

た溶液にメチルカルボノクロリデート0.85部を滴下した。添加終了後、攪拌を1時間続けた。更にメチルカルボノクロリデート0.85部を滴下し、攪拌を室温で2時間続けた。反応混合物を水に注いだ。沈殿した生成物を伊別し、そして乾燥した。このものをシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(9.8:2容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を1-ブタノールから結晶させ、シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸メチル4.5部(8.2%)を得た：融点208.6℃(1.52)。

実施例 34

ジクロロメタン130部中のシス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン5部の攪拌された溶液に、順次クロロ酢酸エチル0.8部及び水50部中の炭酸水素ナトリウム1部を加えた。全体を室温で1時間攪拌した。この反応混合物に石油エーテル140部を加えた。沈殿した生成物を伊別し、水及び2-プロパノールで洗浄し、シリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(97:3容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残物を1,4-ジオキサラン及び2,2'-オキシビスプロパンの混合物から結晶させ、シス-[4-

ジニル]フェニル]カルバミン酸メチル；融点206.6℃(155)。

実施例 35

イソチオシアナトメタン0.73部、シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン5部、ジクロロメタン130部及び1,4-ジオキサラン100部の混合物を4時間攪拌し且つ蒸発させた。更にイソチオシアナトメタン0.73部を加え、還流温度での蒸発を一夜続けた。反応混合物を蒸発させ、残渣を2-プロパノールから結晶させた。生成物を伊別し、1-ブタノール(活性炭)から再結晶させ、シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキ

-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸エチル4.6部を得た；融点206.7℃(153)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸エチル；融点202℃(154)；及び

シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラ

ジニル]フェニル]カルバミン酸メチル；融点206.6℃(155)。

実施例 36

1-イソシアナトプロパン0.8部、シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]ベンゼンアミン5.8部及びジクロロメタン260部の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残物を4-メチル-2-ペンタノン(活

性炭)から結晶させ、シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-プロピルウレア2.4部(51%)を付た;融点228.6℃(157)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,4-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-メチルウレア;融点192.6℃(158)。

シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキ

ラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-メチルウレア;融点208.4℃(158)。

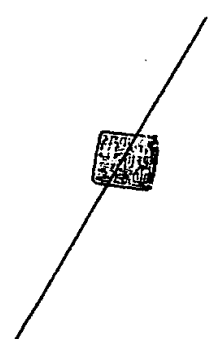
シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-エチルウレア;融点164.4℃(160)。

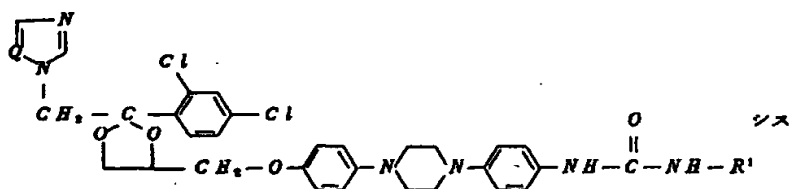
シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-エチルウレア;融点217.2℃(161);及び

シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-

トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イルメトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-プロピルウレア;融点194℃(162)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:





中間体No	Q	R ¹	融点℃
(163)	CH	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	219.2
(164)	CH	2-Cl-C ₆ H ₄	203.4
(165)	N	(C ₂ H ₅) ₂ CH	162.8
(166)	CH	(C ₂ H ₅) ₂ CH	201.9
(167)	CH	CH ₃ (C ₂ H ₅)CH	—
(168)	CH	CH ₃ (C ₂ H ₅)CH	191.4
(169)	CH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	234.4
(170)	CH	C ₆ H ₅	224.0
(171)	CH	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂	202.4
(172)	CH	CH ₃ (CH ₂) ₄	203.6
(173)	CH	i-C ₄ H ₉	216.9
(174)	N	CH ₃ (C ₂ H ₅)CH	161.6
(175)	N	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂	196.6
(176)	N	i-C ₄ H ₉	208.1
(177)	N	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	201.8
(178)	N	CH ₃ (CH ₂) ₄	171.1
(179)	CH	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	221.5
(180)	N	n-C ₆ H ₅	196.0
(181)	N	i-C ₆ H ₇	198.9
(182)	CH	i-C ₆ H ₇	248.9
(183)	CH	n-C ₆ H ₅	196.9
(184)	CH	3-Cl-C ₆ H ₄	186.9

実施例 37

シス-3-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-5, 5-ジメチル-2, 4-イミダゾリジンジオン4部、水酸化カリウム4部及びエタノール80部の混合物を全ての固体が溶解になるまで攪拌し且つ還流させた。冷却後、生成物を伊別し、メタノール及び水の混合物に溶解した。この酸を酢酸で遊離させた。生成物を伊別し、水及びメタノールで洗浄し、乾燥し、シス-2-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]アミノカルボニル]アミノ]-2-メ

チルプロパノン酸3部(73%)を得た；融点199.3℃(185)。

チルプロパノン酸3部(73%)を得た；融点

199.3℃(185)。

実施例 38

塩化チオニル1.92部、シス-N-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)ウレア8部及びトリクロロメタン225部の混合物を2時間攪拌し且つ還流させた。反応混合物を蒸発させ、残渣をメタノール80部中で攪拌した。水酸化カリウム2部を加え、全体を生成物が沈殿するまで攪拌した。このものを伊別し、シリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離

B. 最終化合物の製造

実施例 39

シス-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸フェニル40部、2-アミノプロパノン酸エチル塩酸塩11.8部、N, N-ジメチル-4-ピリジンアミン3部、炭酸水素ナトリウム8部及び1, 4-ジオキササン300部の

混合物を4時間攪拌し且つ還流させた。反応混合物を水で飽和し、攪拌及び加熱を30分間続けた。この混合物を放冷した。沈殿した生成物を伊別し、水及び2-プロパノールで洗浄し、120℃で乾燥ピストルにて乾燥し、シス-3-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-2, 4-イミダゾリジンジオン37.4部(97%)を得た；融点260.3℃(化合物1)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-3-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2, 4-イミダゾリジンジオン；

融点253.6℃(化合物2)；

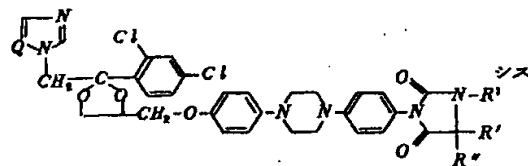
シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン；融点226.3℃(化合物3)；及び

シス-3-[4-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)メチル]-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-5,5-ジメチル-2,4-オキサゾリジンジオン；融点223.6℃(化合物4)。

実施例 40

2-[(1-メチルエチル)アミノ]酢酸エチ

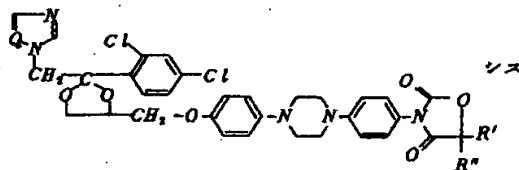
同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した：



化合物 No.	Q	R'	R', R''	融点 °C
6	N	CH ₃	H, H	197.6
7	CH	CH ₃	H, H	212.7
8	N	n-C ₄ H ₉	H, H	145.0
9	N	n-C ₅ H ₁₁	H, H	150.8
10	CH	n-C ₆ H ₁₃	H, H	170.2
11	N	C ₂ H ₅	H, H	165.1
12	CH	n-C ₄ H ₉	H, H	135.6
13	N	H	CH ₃ , H	192.3-202.9
14	N	H	(CH ₃) ₂	178.5-202.5

ル1.5部、シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)メチル]-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸フェニル5部、N,N-ジメチル-4-ピリジンアミン1部及び1,4-ジオキサラン100部の混合物を一夜攪拌し且つ還流させた。水を加え、続いて4-メチル-2-ペンタノン及び2,2'-オキシビスプロパンを添加した。全体を生成物が結晶するまで攪拌した。結晶を分別し、4-メチル-2-ペンタノンから再結晶させ、シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)メチル]-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1-(メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン4.5部(89%)を得た；融点178.0℃(化合物5)。

また同様の方法で次のものを製造した：



化合物 No.	Q	R'	R''	融点 °C
15	N	CH ₃	H	188.5
16	N	CH ₃	CH ₃	203.4
17	CH	CH ₃	CH ₃	214.1
18	N	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	136.5
19	CH	CH ₃	H	173.6
20	CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	142.0
21	N	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	157.8
22	CH	C ₂ H ₅	CH ₃	193.2
23	N	C ₂ H ₅	CH ₃	144.9
24	CH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	140.4

実施例 41

3-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-1-(1-メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン 4.2部、シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル) 4.3部、炭酸カリウム 1.4部及び4-メチル-2-ペンタノン 120部の混合物を72時間攪拌し且つ還流させた。反応混合物を冷却し、水に注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99.5:0.5容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣

部、ジメチルスルホキシド 20部及び1-ブタノール 64部の混合物を3時間攪拌し且つ還流させた。冷却後、水 200部を加えた。沈殿した生成物を伊別し、水及び1-ブタノールで洗浄し、乾燥し、シリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99.5:0.5容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を1-ブタノール 160部から結晶させ、シス-1-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]-3-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン 2.1部(83%)を得た；融点 236.8℃(化合物 26)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-1-[4-[4-[4-[2-(2,4

を4-メチル-2-ペンタノンから結晶させた。

生成物を伊別し、120℃で乾燥し、シス-8-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1-(1-メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン 1.9部(25%)を得た；融点 177.6℃(化合物 25)。

実施例 42

1-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン 3.4部、シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル) 5.6部、炭酸カリウム 2.8

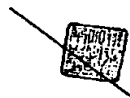
-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；融点 237.9℃(化合物 27)。

実施例 43

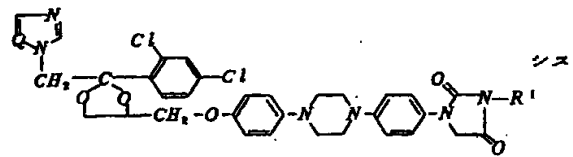
1-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-3-(1-メチルエチル)-2,4-イミダゾリジンジオン 3.6部、シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル) 5.5部、炭酸カリウム 2部及び1-ブタノール 160部の混合物を8時間攪拌し且つ還流させた。次に更にシス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル

ル)-1, 3-ジオキソラン-4-メタノールメ
タンスルホネート(エステル)2.5部を加え、還
流下での攪拌を2時間続けた。反応混合物を冷却
し、水200部を加えた。攪拌した際、沈殿した
生成物を濾別し、1-ブタノールから結晶させ、
シス-1-[4-[4-[4-[2-(2, 4
-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4
-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオ
キソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1
-ピペラジニル]フェニル]-3-(1-メチル
エチル)-2, 4-イミダゾリジノン4.2部
(6.6当量)を得た；融点227.1℃(化合物28)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用
いて、また次のものを製造した：



-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4
-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオ
キソラン-4-メタノールメタンスルホネート
(エステル)8.7部、炭酸カリウム3部及び1-
ブタノール160部の混合物を一夜攪拌し且つ還
流させた。反応混合物を冷却し、水100部を加
えた。沈殿した生成物を濾別し、乾燥し、シリカ
ゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメ
タノール(99:1容量部)の混合物を用いて、
カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純
フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残
渣を1-ブタノールから結晶させ、シス-1-
[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロ
フェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾ
ル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-
4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジ
ニル]フェニル]-3-メチル-2-イミダゾリ



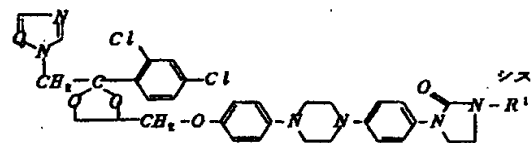
化合物 No.	Q	R ¹	融点 °C
29	CH	(CH ₃) ₂ CH	232.2
30	N	n.C ₄ H ₉	180.7
31	CH	C ₆ H ₅	235.4
32	N	C ₆ H ₅	228.6
33	N	n.C ₄ H ₉	195.4
34	CH	n.C ₄ H ₉	199.5

実施例 44

1-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)
-1-ピペラジニル]フェニル]-3-メチル-
2-イミダゾリジノン5部、シス-2-(2, 4

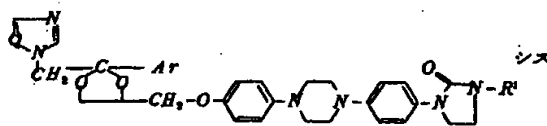
ジノン7.8部(8.2当量)を得た；融点205.8℃
(化合物35)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用
いて、また次のものを製造した：



化合物 No.	Q	R ¹	融点 °C
36	N	C ₆ H ₅	198.3
37	CH	C ₆ H ₅	205.3
38	CH	n.C ₄ H ₉	159.5
39	N	n.C ₄ H ₉	179.8-181.0
40	CH	n.C ₄ H ₉	189.2-191.3
41	CH	i.C ₄ H ₉	209.8-217.5
42	N	i.C ₄ H ₉	199.0-200.0
43	CH	CH ₃	215.4

また同様の方法で次のものを製造した：



化合物 No.	Q	Ar	R'	融点 °C
44	N	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	n.C ₆ H ₅	152.2
45	N	4-Cl-C ₆ H ₄	n.C ₆ H ₅	194.3
46	N	2-Br, 4-Cl-C ₆ H ₃	n.C ₆ H ₅	181.0
47	CH	4-F-C ₆ H ₄	n.C ₆ H ₅	175.1
48	N	2-Cl-C ₆ H ₄	n.C ₆ H ₅	162.2
49	N	4-Br-C ₆ H ₄	n.C ₆ H ₅	201.5
50	CH	2-Cl, 4-F-C ₆ H ₃	n.C ₆ H ₅	161.6

実施例 45

4-[4-[4-[(3-フタルテトラヒドロ-1,3-チアジン-2-イルイデン) アミノ] フ

クシオンを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶させた。生成物を分別し、乾燥し、シス-4-[4-[4-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル] メトキシ] フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-フタルテトラヒドロ-2H-1,3-チアジン-2-イルイデン) ベンゼンアミン3.8部(66%)を得た；融点190.8°C(化合物51)。

実施例 46

4-[4-[4-[(3-メチル2(3H)-チアゾルイリデン) アミノ] フェニル]-1-ピペラジニル] フェノール3部、シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)

エニル]-1-ピペラジニル] フェノール3.3部、シス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)4.2部、炭酸カリウム1.4部及び2-プロパノール160部の混合物を8時間攪拌し且つ還流させた。更にシス-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)2.1部を加え、攪拌を還流温度で2日間続けた。冷却後、水300部を加えた。沈殿した生成物を分別し、水及び2-プロパノールで洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、伊過によつて精製した。純フラ

クションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を1-ブタノールから結晶させ、シス-4-[4-[4-[(2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル] メトキシ] フ

エニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-メチル-2(3H)-チアゾリイリデン)ベンゼンアミン4.1部(74%)を得た；融点192.3℃(化合物52)。

また同様の方法で寸のものを製造した：

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-エチル-2(H)-チアゾリイリデン)ベンゼンアミン；融点196.9℃(化合物53)；
シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-エチル-2(3H)-チアゾリイリデン)

アゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-[3-(1-メチルプロピル)-2(3H)-チアゾリイリデン]ベンゼンアミン；融点151.4℃(化合物57)；

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-メチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-ピペラジニル]-N-[3-(1-メチルエチル)-2(3H)-チアゾリイリデン]ベンゼンアミン；融点176.1℃(化合物58)；及び

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-[3-(1-メチルエチル)-2(3H)-チ

ベンゼンアミン；融点163.0℃(化合物54)；

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-メチル-2(3H)-チアゾリイリデン)ベンゼンアミン；融点177.5℃(化合物55)；

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-[3-(1-メチルプロピル)-2(3H)-チアゾリイリデン]ベンゼンアミン；融点160.4℃(化合物56)；

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリ

アゾリイリデン]ベンゼンアミン；融点178.6℃(化合物59)。

実施例 47

プロモエタン0.5部、シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン4部、炭酸カリウム0.7部及びジメチルスルホキシド100部の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残液をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(9.5:0.5容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤

を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶させ、シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1-エチル-2,4-イミダゾリジンジオン1.8部(4.8%)を得た；融点192.6℃(化合物60)。

実施例 48

シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン5部、50%水素化ナトリウム分散体0.38部及びジメチルスルホキシド100部の混合物を反応が終了するまで攪拌

した。1-ブロモプロパン101部を加え、攪拌を室温で1時間続けた。反応混合物を水に注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてまずトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物、次にトリクロロメタン及びメタノール(99.5:0.5容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣をエタノールから結晶させ、シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-1-プロピル-2,4-イミダゾリジンジオン2.4部(4.4%)を得た；融

点133.7℃(化合物61)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；融点

132.1℃(化合物62)；

シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；融点159.6℃(化合物63)；

シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4

-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン；融点171.8℃(化合物64)；

シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1-エチル-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン；融点154.5℃(化合物65)；

シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニ

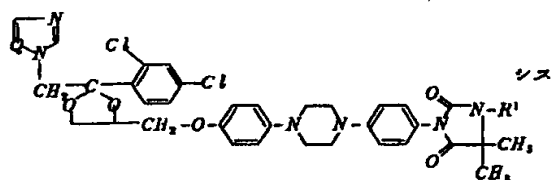
ル)フエニル]-5-メチル-1-プロピル-2, 4-イミダゾリジンジオン; 融点142.0℃ (化合物66);

シス-1-フタル-3-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-5-メチル-2, 4-イミダゾリジンジオン; 融点123.8℃ (化合物67); 及び

シス-3-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-1, 5-ジメチル-2, 4-イミダゾリジンジオン; 融点194.3℃ (化合物68)。

チル-5, 5-ジメチル-2, 4-イミダゾリジンジオン3.2部(88%)を得た; 融点165.0℃ (化合物70)。

また同様の方法で次のものを製造した:



化合物 No	Q	R ¹	融点 °C
70	N	i. C ₃ H ₇	129.6
71	N	CH ₃	180.7
72	N	n. C ₃ H ₇	203.4
73	N	n. C ₄ H ₉	182.6
74	CH	CH ₃	228.5
75	CH	C ₂ H ₅	190.6

実施例 40

プロモエタン1部、シス-3-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 3, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-5, 5-ジメチル-2, 4-イミダゾリジンジオン3.5部、水酸化カリウム0.5部及びジメチルスルホキシド50部の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水に注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、通過し、そして蒸発させた。残渣をメタノールから結晶させ、シス-3-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-1-エ

化合物 No	Q	R ¹	融点 °C
76	CH	n. C ₃ H ₇	103.0
77	CH	i. C ₃ H ₇	125.6
78	CH	n. C ₄ H ₉	133.0
79	CH	C ₂ H ₅ O(CH ₂) ₂	133.0
80	CH	CH ₃ O(CH ₂) ₂	152.6
81	CH	n. C ₃ H ₇ O(CH ₂) ₂	145.6
82	CH	i. C ₃ H ₇ O(CH ₂) ₂	149.7
83	CH	i. C ₂ H ₇ -CH ₃	144.1
84	CH	n. C ₃ H ₁₁	79.2
85	CH	CH ₃ OCH ₂	122.1
86	CH	C ₂ H ₅ (CH ₂)CH	109.9
87	CH	C ₂ H ₇ (CH ₂)CH	129.1
88	CH	i. C ₃ H ₇ (CH ₂) ₂	187.4
89	CH	C ₄ H ₉	111.1
90	N	CH ₃ O(CH ₂) ₂	179.6

化合物 No.	Q	R ¹	融点℃
91	N	n. C ₈ H ₇ -(CH ₂) ₂	163.0
92	CH	CH ₂ =CH-CH ₂	119.7
93	N	i. C ₈ H ₇ O(CH ₂) ₂	126.8
94	CH	i. C ₈ H ₇ O(CH ₂) ₂	151.2
95	CH	2-Cl-4-ピリミジン	190.6
96	N	C ₈ H ₇ (CH ₂)CH	150.1
97	N	2-Cl-4-ピリミジン	196.5
98	N	C ₈ H ₇ CH ₂	186.1
99	N	i. C ₈ H ₇ CH ₂	193.2
100	CH	CH ₂ OCH ₂	122.1
101	N	i. C ₈ H ₇ (CH ₂) ₂	176.9
102	N	n. C ₈ H ₇	163.0
103	CH	HC≡C-CH ₂	199.8

で抽出した。抽出液を乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(95:5容量部)の混合物を用いてカラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を2-プロパノール中で溶解した。生成物を伊別し、140℃で48時間乾燥し、シス-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン25部(58%)を得た；融点210.8℃(化合物104)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル

実施例 50

ヒドラジンカルボン酸エチル1部、シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]カルバミン酸フェニル5部、N,N-ジメチル-4-ピリジンアミン1部及び1,4-ジオキサン100部の混合物を一夜攪拌し且つ還流させた。反応混合物を冷却し、水に注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶させた。生成物を伊別し、2-プロパノール40部及び水75部の混合物中で50%水酸化ナトリウム溶液7.5部と共に、全ての固体が溶液になるまで攪拌した。この溶液を酢酸で中和し、生成物をジクロロメタン

-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン；融点256.0℃(化合物105)。

実施例 51

1.46部、シス-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン4部、水酸化カリウム1部及びジメチルスルホキシド100部の混合物を強熱で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(92.5:0.5容

量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶させ、シス-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-4-ピペラジニル]フェニル]-1,2-ジエチル-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン2.2部(5.1g)を得た；融点180.4℃(化合物106)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した：

シス-4-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]

シス-1,2-ジブチル-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン；融点141.4℃(化合物110)；

シス-4-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2-ジプロピル-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン；融点189.1℃(化合物111)；

シス-1,2-ブチル-4-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル]

ル]フェニル]-1,2-ジプロピル-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン；融点150.7℃(化合物107)；

シス-4-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2-ジエチル-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン；融点⁶13.5℃(化合物108)；

シス-4-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2-ジメチル-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン；融点199.8℃(化合物109)；

ル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン；融点120.1℃(化合物112)；及び

シス-4-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2-ジメチル-1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン；融点204.7℃(化合物113)。

実施例 52

シス-4-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,2,4-ト

リアゾリジン-3, 5-ジオン 8.5 部、水酸化カリウム 1.2 部及びジメチルスルホキシド 100 部の攪拌された混合物に 1, 3-ジプロモプロパン 2.5 部を滴下した。添加終了後、攪拌を 30 分間続けた。反応混合物を水に注いだ。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール (98:2 容量部) の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を 1-ブタノールから結晶させ、シス-2-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]ジヒドロ-1H, 5H-ピラゾ

テトラヒドロ-1H-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 2-a]ピリダジン-1, 3(2H)-ジオン; 融点 194.7℃ (化合物 116); 及びシス-2-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジヒドロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-[1, 2, 4]-トリアゾロ[1, 2-a]ピリダジン-1, 3(2H)-ジオン; 融点 200.5℃ (化合物 117)。

実施例 58

ジクロロメタン 260 部中のシス-N-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]

ロ[1, 2-a][1, 2, 4]テトラゾール-1, 3(2H)-ジオン 5.1 部を得た; 融点 223.8℃ (化合物 114)。

また同様の方法で次のものを製造した:

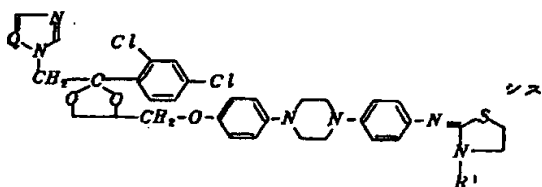
シス-2-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]ジヒドロ-1H, 5H-ピラゾロ[1, 2-a][1, 2, 4]トリアゾール-1, 3(2H)-ジオン; 融点 249.2℃ (化合物 115);

シス-2-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-5, 6, 7, 8-

フェニル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)-N'-メチルチオウレア 5.4 部の攪拌された懸濁液に、ジクロロメタン 130 部中の塩化チオニル 1.92 部の溶液を滴下した。温度を氷/塩浴中で冷却して 0℃ 以下に保持した。添加終了後、攪拌を室温で 2 時間続けた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液中で中和した。層を分離した。有機層をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール (99:1 容量部) の混合物を用いて、伊過によつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣をエタノールから結晶させ、シス-4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-メチル-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン 4.7 部

(89%)を得た；融点164.5℃(化合物118)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した：



化合物 No.	Q	R¹	塩または 塩基型	融点℃
119	CH	C ₂ H ₅	塩基	142.7
120	CH	i. C ₄ H ₉	塩基	183.1
121	N	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OH	148.1
122	N	C ₂ H ₅ (CH ₂)CH	塩基	125.5
123	CH	i. C ₄ H ₉	塩基	104.9-108.4
124	CH	n. C ₄ H ₉	塩基	64.9-73.6

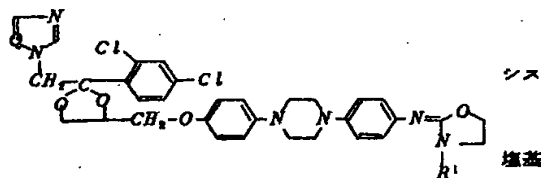
化合物 No.	Q	R¹	塩または 塩基型	融点℃
125	N	n. C ₂ H ₅	塩基	173.3-175.6
126	N	i. C ₄ H ₉	塩基	179.1-180.1
127	CH	CH ₃	塩基	152.8
128	N	i. C ₄ H ₉	塩基	189.7
129	CH	n. C ₂ H ₅	塩基	149.2
130	N	n. C ₂ H ₅	塩基	167.7
131	CH	n. C ₂ H ₅	塩基	117.7
132	CH	(C ₂ H ₅) ₂ CH	塩基	86.3
133	CH	C ₂ H ₅ (CH ₂)CHCH ₃	塩基	126.4
134	N	(C ₂ H ₅) ₂ CH	塩基	123.2
135	N	n. C ₄ H ₉	塩基	176.6
136	N	C ₂ H ₅ (CH ₂)CHCH ₃	塩基	172.1
137	N	i. C ₄ H ₉	塩基	183.5
138	N	n. C ₄ H ₉ (CH ₂)CH	塩基	165.1
139	N	C ₂ H ₅	塩基	165.2
140	CH	C ₂ H ₅	H ₂ O	97.7

実施例 54

ジクロロメタン130部中のシス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N'-(1-エチルプロピル)-N'-(2-ヒドロキシエチル)ウレア5部の攪拌され且つ冷却(氷浴)された溶液に塩化チオニル24部を加え、全体を室温で1時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、層を分離した。有機相をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(9:0.5容量部)の混合物を用いて処理した。母液を蒸発させ、残渣をエタノールから結晶させ、シス-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-

1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-[3-(1-エチルプロピル)-2-オキサゾリジニリデン]ベンゼンアミド43部(89%)を得た；融点178.1℃(化合物141)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した：



化合物 No.	Q	R¹	融点℃
142	CH	C ₂ H ₅	192.5
143	N	CH ₃	187.0
144	N	C ₂ H ₅	149.1

化合物 No.	Q	R ¹	融点 °C
145	N	n. C ₈ H ₇	144.0
146	N	n. C ₈ H ₉	135.8
147	N	i. C ₈ H ₇	139.1
148	N	C ₈ H ₉ (CH ₃)CH	175.8
149	N	i. C ₈ H ₁₁	149.7
150	N	C ₈ H ₉ (CH ₃)CHCH ₃	119.1
151	N	i. C ₈ H ₉	149.8
152	N	n. C ₈ H ₇ (CH ₃)CH	150.1
153	CH	C ₈ H ₉ (CH ₃)CH	143.3

実施例 55

塩化チオニル 8 部及びジクロロメタン 19.5 部の攪拌され且つ冷却（氷／塩浴）された混合物に 0℃以下の温度でシス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ビペラジニル]フェニル]-3-(1-メチルプロピル)-2-イミダゾリジンチオン 0.8 部（10%）を得た；融点 161.8℃（化合物 154）。

た。残渣を 4-メチル-2-ペンタノン及び 2,2'-オキシビスプロパンの混合物から結晶させ、シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ビペラジニル]フェニル]-3-(1-メチルプロピル)-2-イミダゾリジンチオン 0.8 部（10%）を得た；融点 161.8℃（化合物 154）。

第二フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を 4-メチル-2-ペンタノン及び 2,2'-オキシビスプロパンの混合物から結晶させ、シス-N-[3-(1-メチルプロピル)-2-チアゾリジニリデン]-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-

-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ビペラジニル]フェニル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)-N-(1-メチルプロピル)チオウレア 8.8 部を一部づつ加えた。添加終了後、攪拌を 1 時間続けた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、層を分離した。有機相をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール（99:1 容量部）の混合物を用いて通過した。溶液を蒸発させ、残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてメチルベンゼン及びエタノール（90:10 容量部）の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィー（HPLC）によつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール（97:3 容量部）の混合物を用いて、HPLC によつて分離した。

第一フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させ

ビペラジニル]ベンゼンアミン 0.8 部（10%）を得た；融点 121.0℃（化合物 155）。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ビペラジニル]フェニル]-3-(2-メチルプロピル)-2-イミダゾリジンチオン；融点 165.3℃（化合物 156）；及び
シス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ビペラジニル]-N-[3-(2-メチルプロピル)-2-チアゾリジニリデン]ベンゼンアミン；融点 134.6℃（化合物 157）。

実施例 56

ジクロロメタン130部中の塩化チオニル22部の攪拌された溶液に、氷/塩浴で冷却しながら0℃以下の温度で、C260部中のシス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N-エチル-N-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア55部の溶液を滴下した。添加終了後、攪拌を1時間続け、全体を室温にした。この混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、層を分離した。有機層をシリカゲル上で、溶離剤としてまずトリクロロメタン及びメタノール(98:2容量部)の混合物並びにトリクロロメタン及びメタノール(95:5容量部)の混合物、次にトリクロロメタン及びメタノール(95:5

フェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-エチル-N-(3-ヒドロキシプロピル)チオウレア7.3部の溶液を滴下した。添加終了後、攪拌を1時間続けた。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、層を分離した。有機層を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィによって精製した。第二のフラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を酢酸エチルから結晶させた。生成物を分別し、90℃で乾燥ピストルにて乾燥し、シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキ

シ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-エチル-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-イリデン)ベンゼンアミンアルコール(1:1)26部(45%)を得た；融点101.5℃(化合物158)。

実施例 57

ジクロロメタン130部中の塩化チオニル24部の溶液に、氷/塩浴で冷却しながら0℃以下の温度で、ジクロロメタン260部中のシス-N-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロ

シ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-エチル-テトラヒドロ-2H-1,3-チアジン-2-イリデン)ベンゼンアミン3.1部(43%)を得た；融点160.4℃(化合物159)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-エチル-テトラヒドロ-2H-1,3-チアジン-2-イリデン)ベンゼンアミン；融点131.5℃(化合物160)；及び
シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-3-(1-

メチルエチル)-2H-1, 3-チアゾン-2-イリデン)ベンゼンアミン; 融点180.3℃(化合物161)。

実施例 58

ジクロロメタン130部中の塩化チオニル32部の攪拌された溶液に、10℃以下の温度で、C260部中のシス-N-ブチル-N'-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)チオウレア8部の溶液を滴下した。添加終了後、攪拌を1時間続けた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。層を分離した。有機相を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてメタクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)

の混合物、次にトリクロロメタン及びメタノール(98:2容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて2回精製した。純フラクシロンを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣をエタノールから結晶させた。生成物を分別し、乾燥し、シス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(H)-ピリミジンチオン27部(84%)を得た; 融点152.1℃(化合物162)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-1-[4-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4

-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-エチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオン; 融点168.8℃(化合物163);

シス-1-[4-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-エチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオン; 融点194.2℃(化合物164); 及び

シス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオン; 融点163.7℃

(化合物165)。

実施例 59

酸60部中のシス-N'-[4-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-エチルチオウレア7部の溶液を1時間攪拌した。全体を蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。層を分離した。有機層を乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノン及び2, 2'-オキシビスプロパンから結晶させ、シス-4-[4-[4-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]

フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(8-エチル-5-メトキシ-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン6部(89部)を得た；融点155.0℃(化合物166)。

また同様の方法で次のものを製造した：

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(5-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン；融点85.8℃(化合物167)；
シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(5-メトキシ-3-メチル-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン；融点155.6℃(化合物168)；

ニリデン)ベンゼンアミン；融点155.6℃(化合物168)；

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(5-メトキシ-3-メチル-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン；融点127.6℃(化合物169)；

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(5-メトキシ-3-(1-メチルプロピル)-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン1-ブタノール(1:1)；融点88.1℃(化合物170)；

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(5-メトキシ-3-エチル-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン；融点134.5℃(化合物171)；

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(5-メトキシ-3-(1-メチルプロピル)-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン；融点131.3℃(化合物172)；
シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(5-メトキシ-3-(1-メチルエチル)-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン；融点164.0℃(化合物173)；

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(5-メトキシ-3-(1-メチルエチル)-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン；融点137.0℃(化合物174)。

及び

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(5-メトキシ-3-(1-メチルエチル)-2-チアゾリジニリデン)ベンゼンアミン；融点137.0℃(化合物174)。

実施例 60

1-ブチル-3-[4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオン4.1部、シス-2-(4-ブロモフェニル)-2-(1H-1,2

4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-メタノールメタンスルホネート(エステル)6.5部、炭酸カリウム6.0部、1-プロパノール16.0部及び1,4-ジオキサソラン2.5部の混合物を3日間攪拌し且つ還流させた。反応混合物を水で希釈し、生成物をシクロロメタンで3回抽出した。合併した有機層を水で洗浄し、乾燥し、そして真空下で蒸発させた。残液をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残液を4-メチル-2-ペンタノンから結晶させた。生成物を分別し、そして乾燥し、シス-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(1-メチル-2-イミダゾリジニリデン)ベンゼンアミン; 融点161.0℃(化合物176); 及び

(化合物177)。

実施例 61

シス-N-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-N-エチル-N-[2-(エチルアミノ)エチル]チオウレア5部、酸化水銀(II)2.3部及びアセトニトリル16.0部の混合物を20時間攪拌し且つ還流させた。更に酸化水銀(II)0.8部を加え、還流下での攪拌を24時間続けた。反応混合物を熱時ヒフロ(Hysflo)上で伊過し、伊液を蒸発させた。残液を乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残液をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、クロマトグラフィーによつて精製した。純

シ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル)カルバミン酸プロピル1.7部(2.5%)を得た; 融点214.4℃(化合物175)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(1-メチル-2-イミダゾリジニリデン)ベンゼンアミン; 融点161.0℃(化合物176); 及び

シス-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(1-エチル-2-イミダゾリジニリデン)ベンゼンアミン; 融点184.0℃

フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残液をアセトニトリル(活性炭)から結晶させ、シス-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(1,3-ジエチル-2-イミダゾリジニリデン)ベンゼンアミン2.9部(6.1%)を得た; 融点91.7℃(化合物178)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-フェニル-2-オキサゾリジニリデン)ベンゼンアミン; 融点133.2℃(化合物179); 及び

シス-4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-*N*-(1,3-ジエチル-2-イミダゾリジニリデン)ベンゼンアミン; 融点178.0℃(化合物180)。

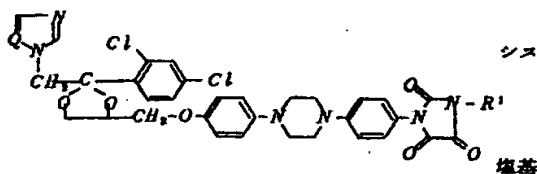
実施例 62

トリクロロメタン300部中のエタンジオールジクロライド5.1部の撹拌された溶液に、トリクロロメタン150部中のシス-*N*-ブチル-*N'*-(4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]ウレア6.4部の濃厚液を滴下した。滴加終了後、全体を還流温度に加熱し、撹拌

を還流温度で1時間続けた。更にエタンジオールジクロライド2.9部を加え、還流下での撹拌を2時間続けた。冷却後、炭酸カリウム3.0部を加え、そして注意して水を滴下した(発泡)。有機層を分離した。水相をトリクロロメタンで抽出した。合液した有機層を水で洗浄し、乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてメチルベンゼン及びエタノール(97:3容量部)の混合物を用いて、伊過によつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を1-ブタノールから結晶させた。生成物を伊別し、真空下に於て60℃で乾燥し、シス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1,4,

5-イミダゾリジニリオン5.8部(55.5)を得た; 融点180.4℃(化合物181)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:



化合物 番号	Q	R ¹	融点℃
182	CH	CH ₃	209.3
183	N	CH ₃	208.8
184	N	C ₂ H ₅	171.8
185	N	n-C ₃ H ₇	152.4
186	N	i-C ₃ H ₇	191.6
187	CH	i-C ₄ H ₉	212.8
188	N	i-C ₄ H ₉	172.7

化合物 番号	Q	R ¹	融点℃
189	N	n-C ₈ H ₁₇	150.2
190	CH	n-C ₈ H ₁₇	198.7
191	N	i-C ₈ H ₁₇	164.6
192	CH	i-C ₈ H ₁₇	145.3
193	CH	t-C ₄ H ₉	206.6
194	N	C ₂ H ₅ (CH ₃)CH	159.7
195	CH	n-C ₈ H ₁₇	169.7
196	CH	C ₂ H ₅ (CH ₃)CH	137.0
197	CH	((C ₂ H ₅) ₂ CH	157.4

実施例 63

シス-*N*-(4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル)-*N'*-エチルウレア6.5部、*N*, *N*-

ジメチル-4-ピリジンアミン0.5部、ピリジン5.0部及びジクロロメタン6.5部の攪拌された混合物に室温でエタンジオイルジクロライド1.57部を滴下した。添加終了後、攪拌を還流温度で一晩続けた。更にエタンジオイルジクロライド0.75部を加え、全体を攪拌し且つ還流させた。反応混合物を水600部に注いだ。有機層を分離した。水相をジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。残渣を2-プロパノン中で攪拌した。沈殿物を濾別し、母液を蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:1容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。最初のフラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノン中で攪拌した。生成物を濾別し、真空下にて60℃で乾燥し、シス-

イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-2,4,5-イミダゾリゾントリオン; 融点173.5℃(化合物200)。

実施例 64

ヤ酸6.0部及び水5.0部の攪拌された混合物にシス-N-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-1-メチルヒドラゾンカルボチオアミド1.0部を加えた。全体を室温で一晩攪拌した。この溶液を濃塩酸240部に滴下した。添加終了後、攪拌を1時間続けた。全体を炭酸水素ナトリウムで中和した。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、濾過

し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99.5:0.5容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。残渣を4-メチル-2-ペンタノンから結晶させ、シス-4-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2(3H)-イリデン)ペンセンアミン4.4部(43%)を得た; 融点175.2℃(化合物201)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-1-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-3-(1-メチルエチル)-2,4,5-イミダゾリゾントリオン; 融点218℃(化合物199); 及び

シス-1-ブチル-3-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-

シス-1-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2(3H)-イリデン)ペンセンアミン4.4部(43%)を得た; 融点175.2℃(化合物201)。

特許出願人 ジヤンセン・ファーマシューチカ・
ナームローゼ・フエンノートシャツプ

代理人 弁理士 小田島 平 吉



第1頁の続き

⑤Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	⑤Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/535 31/54			(C 07 D 405/14 233/00 239/00 317/00)		
C 07 D 405/06 413/14 417/14 487/04	1 0 5 1 1 2	7431-4 C 7431-4 C 7431-4 C 8115-4 C 8115-4 C 7375-4 H 7133-4 C 7133-4 C 7132-4 C 7431-4 C	(C 07 D 405/14 233/00 239/00 317/00)		
// C 07 C 103/44 C 07 D 233/36 233/72 249/08 417/12		7132-4 C	(C 07 D 405/14 233/00 317/00)		
(C 07 D 405/14 207/00 249/00 317/00)		7133-4 C	(C 07 D 405/14 239/00 249/00 317/00)		6970-4 C
(C 07 D 405/14 233/00 235/00 317/00)			(C 07 D 405/14 241/00 249/00 317/00)		6970-4 C
(C 07 D 405/14 233/00 249/00 317/00)					

⑤Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	⑤Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 405/14 249/00 317/00)		7132-4 C	(C 07 D 417/14 233/00 279/00 317/00)		
(C 07 D 405/06 233/00 317/00)		7133-4 C	(C 07 D 417/14 249/00 277/00 317/00)		7132-4 C
(C 07 D 405/06 249/00 317/00)		7132-4 C	(C 07 D 417/14 249/00 279/00 317/00)		
(C 07 D 413/14 233/00 263/00 317/00)		7133-4 C	(C 07 D 417/14 249/00 285/00 317/00)		
(C 07 D 413/14 249/00 263/00 317/00)		7132-4 C			
(C 07 D 413/14 249/00 265/00 317/00)			優先権主張 ②1984年1月9日③米国(US) ④569122		
(C 07 D 417/14 233/00 277/00 317/00)		7133-4 C	⑦発明者 レイモンド・エイ・ストックブ レツクス ベルギー国ビー-2340-ビール セ・ロデクルイスストラート13		

第1頁の続き

②発 明 者 レオ・ジェイ・ジェイ・バック
ス
ベルギー国ビー-2370-アレン
ドンク・ブレクストラート92